



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 669**

51 Int. Cl.:

C07K 16/10 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

C12N 15/63 (2006.01)

C12N 5/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05747901 .6**

96 Fecha de presentación : **26.05.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1749029**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.02.2007**

54 Título: **Moléculas de unión que pueden neutralizar el virus de la rabia y usos de las mismas.**

30 Prioridad: **27.05.2004 PCT/EP2004/050943**

27.05.2004 US 575023 P

29.07.2004 PCT/EP2004/051661

23.09.2004 PCT/EP2004/052286

03.11.2004 PCT/EP2004/052772

25.01.2005 PCT/EP2005/050310

03.03.2005 PCT/EP2005/050953

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.07.2011

73 Titular/es: **CRUCCELL HOLLAND B.V.**

Archimedesweg 4

2333 CN Leiden, NL

72 Inventor/es: **Bakker, Alexander, Berthold, Hendrik;**

Marissen, Willem Egbert;

Kramer, Robert Arjen y

De Kruif, Cornelis Adriaan

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

Moléculas de unión que pueden neutralizar el virus de la rabia y usos de las mismas

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La invención se refiere a la medicina. En particular, la invención se refiere a moléculas de unión que neutralizan el virus de la rabia. Las moléculas de unión son útiles en la profilaxis tras la exposición de la rabia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La rabia es una infección viral con distribución casi mundial que afecta principalmente a animales salvajes y domésticos pero que también implica a seres humanos, dando como resultado una encefalitis devastadora, letal de manera casi invariable. Anualmente, se estiman más de 70.000 víctimas mortales humanas, y millones de otras personas requieren tratamiento tras la exposición.

El virus de la rabia es un virus de ARN monocatenario, con envuelta, con forma de bala, clasificado en la familia de los *Rhabdovirus* y del género *Lyssavirus*. El genoma del virus de la rabia codifica para cinco proteínas virales: ARN polimerasa dependiente de ARN (L); una nucleoproteína (N); una proteína fosforilada (P); una proteína de matriz (M) ubicada en el lado interno de la envuelta proteica viral; y una glicoproteína de superficie externa (G).

- 15 La proteína G (62-67 KDa) es una glicoproteína de tipo I compuesta por 505 aminoácidos que tiene de dos a cuatro posibles sitios de N-glicosilación, de los cuales solamente uno o dos se glicosilan dependiendo de las cepas del virus. La proteína G forma los salientes que cubren la superficie externa de la envuelta del virión y se sabe que induce anticuerpos que neutralizan el virus.

- 20 La rabia puede tratarse o prevenirse mediante inmunizaciones tanto pasivas como activas. La profilaxis tras la exposición a la rabia incluye el cuidado inmediato de la herida local y la administración de inmunizaciones tanto pasivas (inmunoglobulinas anti-rabia) como activas (vacunas).

- 25 Actualmente, las inmunoglobulinas anti-rabia (RIG) se preparan a partir de las muestras de suero de o bien seres humanos inmunizados contra el virus de la rabia (HRIG) o bien caballos inmunizados contra el virus de la rabia (ERIG). Una desventaja de ERIG así como de HRIG es que no están disponibles en cantidades suficientes y, en el caso de HRIG, es demasiado cara. Además, el uso de ERIG puede conducir a reacciones adversas tales como choque anafiláctico. La posibilidad de contaminación por patógenos conocidos o desconocidos es un problema adicional asociado con HRIG. Para superar estas desventajas se ha sugerido usar anticuerpos monoclonales que pueden neutralizar el virus de la rabia en profilaxis tras la exposición. Los anticuerpos monoclonales murinos que neutralizan el virus de la rabia se conocen en la técnica (véase Schumacher *et al.*, 1989). Sin embargo, el uso de anticuerpos murinos *in vivo* está limitado debido a problemas asociados con la administración de anticuerpos murinos a seres humanos, tales como vida media en suero corta, una incapacidad para provocar ciertas funciones efectoras humanas y producción de una respuesta inmunitaria drástica no deseada contra el anticuerpo murino en un ser humano (la reacción de "anticuerpo humano anti-ratón" (HAMA)).

- 35 Recientemente, se han descrito anticuerpos monoclonales humanos que neutralizan el virus de la rabia (véase Dietzschold *et al.*, 1990, Champion *et al.*, 2000, y Hanlon *et al.*, 2001). Para que los anticuerpos monoclonales humanos anti-rabia sean tan eficaces como HRIG en la profilaxis tras la exposición debe usarse una mezcla de anticuerpos monoclonales. En una mezcla de este tipo cada anticuerpo debe unirse a un epítipo o sitio diferente en el virus para prevenir el escape de variantes resistentes del virus.

- 40 Actualmente, todavía existe una necesidad significativa de nuevos anticuerpos monoclonales humanos que neutralizan el virus de la rabia que tengan potencial profiláctico tras la exposición mejorado, particularmente anticuerpos que tengan diferentes especificidades de reconocimiento de epítipo. La presente invención proporciona tales anticuerpos monoclonales humanos que ofrecen la posibilidad de usarse en mezclas útiles en la profilaxis tras la exposición de una amplia variedad de virus de la rabia y variantes resistentes a la neutralización de los mismos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 45 La figura 1 muestra la comparación de las secuencias de aminoácidos de la cepa CVS-11 del virus de la rabia y los virus de escape E57. Se recogieron células infectadas por el virus 2 días tras la infección y se aisló el ARN total. Se generó ADNc y se usó para la secuenciación del ADN. Se muestran las regiones que contienen mutaciones y las mutaciones se indican en negrita. La figura 1A muestra la comparación de las secuencias de nucleótidos. Los números por encima de los aminoácidos indican los números de aminoácidos de la glicoproteína del virus de la rabia incluyendo el péptido señal. La figura 1B muestra la comparación de las secuencias de aminoácidos. En la parte superior se muestra la representación esquemática de la glicoproteína del virus de la rabia. El recuadro negro indica el péptido señal, mientras que el recuadro gris indica el dominio transmembrana. Las secuencias en la figura 1 también están representadas por las SEQ ID No: 130-141.

La figura 2 muestra la comparación de las secuencias de aminoácidos de la cepa CVS-11 del virus de la rabia y los

virus de escape EJB. Se recogieron células infectadas por el virus 2 días tras la infección y se aisló el ARN total. Se generó ADNc y se usó para la secuenciación del ADN. Se muestran las regiones que contienen mutaciones y las mutaciones se indican en negrita. La figura 2A muestra la comparación de las secuencias de nucleótidos. Los números por encima de los aminoácidos indican los números de aminoácidos de la glicoproteína del virus de la rabia incluyendo el péptido señal. La figura 2B muestra la comparación de las secuencias de aminoácidos. En la parte superior se muestra la representación esquemática de la glicoproteína del virus de la rabia. El recuadro negro indica el péptido señal, mientras que el recuadro gris indica el dominio transmembrana. Las secuencias en la figura 2 también están representadas por las SEQ ID No: 142-151.

La figura 3 muestra el vector PDV-C06.

La figura 4 muestra un ELISA de competición de scFv anti-virus de la rabia y anticuerpo biotilado anti-virus de la rabia denominado CR-57. Las placas de ELISA recubiertas con proteína G purificada del virus de la rabia se incubaron con scFv respectivos antes de la adición de CR-57bio (0,5 µg/ml). Posteriormente, se monitorizó la unión de CR-57bio en ausencia y presencia de scFv.

La figura 5 muestra un ELISA de competición de scFv anti-virus de la rabia y anticuerpo anti-virus de la rabia denominado CR-57. Las placas de ELISA recubiertas con proteína G purificada del virus de la rabia se incubaron con CR-57 (1 µg/ml) antes de la adición de scFv en exceso. Posteriormente, se monitorizó la unión de svFv en ausencia y presencia de CR-57.

La figura 6 muestra un ensayo de ELISA de competición de IgG anti-proteína G del virus de la rabia y el anticuerpo anti-virus de la rabia denominado CR-57. Se incubó proteína G (cepa ERA) con IgG no marcadas (mostrado en el eje X). Se añadió CR57 biotilado (CR57bio) y se permitió que se uniera a la proteína G antes de visualización por medio del estreptavidina-HRP. Las señales de ELISA se muestran como porcentaje de unión de CR57bio solo.

La figura 7 muestra un ensayo de FACS de competición de IgG anti-proteína G del virus de la rabia y el anticuerpo anti-virus de la rabia denominado CR-57. Se incubaron células PER.C6 que expresan proteína G (cepa ERA) con IgG no marcadas (mostrado en el eje X). Se añadió CR57 biotilado (CR57bio) y se permitió que se uniera a las células que expresan la proteína G antes de visualización por medio de estreptavidina-PE. Las señales de FACS se muestran como porcentaje de unión de CR57bio solo.

La figura 8 muestra la comparación de las secuencias de aminoácidos de virus de escape E98 y CVS-11. Se recogieron células infectadas por el virus 2 días tras la infección y se aisló el ARN total. Se generó ADNc y se usó para la secuenciación del ADN. Se muestra la región que contiene una mutación puntual y la mutación se indica en negrita. La figura 8A muestra la comparación de las secuencias de nucleótidos. El número por encima del nucleótido indica el nucleótido mutado (indicado en negrita) del marco de lectura abierto de la glicoproteína del virus de la rabia sin secuencia de péptido señal. La figura 8B muestra la comparación de las secuencias de aminoácidos. El número por encima del aminoácido indica el aminoácido mutado (indicado en negrita) de la glicoproteína del virus de la rabia sin secuencia de péptido señal.

La figura 9 muestra un árbol filogenético de 123 virus naturales de la rabia (123 secuencias de glicoproteína G del virus de la rabia, método de Kimura con 2 parámetros de unión al vecino "*neighbor joining*", 500 cebadores). La negrita indica los virus que alojan la mutación N>D tal como se observa en los virus de escape E98.

La figura 10 muestra epítomos neutralizantes sobre la glicoproteína de la rabia. Se muestra una representación esquemática de la glicoproteína del virus de la rabia que representa los sitios antigénicos incluyendo el epítipo de CR57 novedoso. El péptido señal (19 aminoácidos) y el dominio transmembrana se indican mediante recuadros negros. Se indican los puentes disulfuro. La numeración de los aminoácidos es desde la proteína madura menos la secuencia del péptido señal.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

A continuación en el presente documento siguen definiciones de términos tal como se usan en la invención.

DEFINICIONES

Molécula de unión

Tal como se usa en el presente documento la expresión "molécula de unión" se refiere a una inmunoglobulina intacta incluyendo anticuerpos monoclonales, tales como anticuerpos monoclonales quiméricos, humanizados o humanos, o a un dominio de unión a antígeno y/o variable que comprende un fragmento de una inmunoglobulina que compite con la inmunoglobulina intacta para la unión específica a la pareja de unión de la inmunoglobulina, por ejemplo el virus de la rabia o un fragmento del mismo tal como por ejemplo la proteína G. Independientemente de la estructura el fragmento de unión a antígeno se une con el mismo antígeno que reconoce la inmunoglobulina intacta. Un fragmento de unión a antígeno puede comprender un péptido o polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de al menos 2 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 5 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 10 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 15 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 20

residuos de aminoácidos contiguos, al menos 25 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 30 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 35 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 40 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 50 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 60 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 70 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 80 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 90 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 100 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 125 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 150 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 175 residuos de aminoácidos contiguos, al menos 200 residuos de aminoácidos contiguos, o al menos 250 residuos de aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos de la molécula de unión.

La expresión “molécula de unión”, tal como se usa en el presente documento incluye todas las clases y subclases de inmunoglobulinas conocidas en la técnica. Dependiendo de la secuencia de aminoácidos del dominio constante de sus cadenas pesadas, las moléculas de unión pueden dividirse en cinco clases principales de anticuerpos intactos: IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM, y varias de éstas pueden dividirse además en subclases (isotipos), por ejemplo, IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

Los fragmentos de unión a antígeno incluyen, entre otros, Fab, F(ab')₂, Fv, dAb, Fd, fragmentos la región determinante de la complementariedad (CDR), anticuerpos monocatenarios (scFv), anticuerpos monocatenarios bivalentes, anticuerpos monocatenarios de fagos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, (poli)péptidos que contienen al menos un fragmento de una inmunoglobulina que es suficiente para conferir unión a antígeno específica al (poli)péptido, etc. Los fragmentos anteriores pueden producirse sintéticamente o mediante escisión enzimática o química de inmunoglobulinas intactas o pueden obtenerse genéticamente mediante técnicas de ADN recombinante. Los métodos de producción se conocen bien en la técnica y se describen, por ejemplo, en *Antibodies: A Laboratory Manual*, editado por: E. Harlow y D. Lane (1988), Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, Nueva York. Una molécula de unión o fragmento de unión a antígeno de la misma puede tener uno o más sitios de unión. Si existe más de un sitio de unión, los sitios de unión pueden ser idénticos entre sí o pueden ser diferentes.

La molécula de unión puede ser una molécula de unión desnuda o no conjugada, pero también puede formar parte de un inmunocombinado. Una molécula de unión desnuda o no conjugada pretende referirse a una molécula de unión que no está conjugada, operativamente unida o asociada física o funcionalmente de otro modo con un marcador o resto efector, tal como, entre otros, una sustancia tóxica, una sustancia radiactiva, un liposoma, una enzima. Se entenderá que moléculas de unión desnudas o no conjugadas no excluyen moléculas de unión que se han estabilizado, multimerizado, humanizado o manipulado de cualquier otra forma, distinto de mediante la unión de un marcador o resto efector. En consecuencia, en el presente documento están incluidas todas las moléculas de unión desnudas y no conjugadas modificadas tras la traducción, incluyendo cuando las modificaciones se realizan en el entorno de la célula que produce la molécula de unión natural, mediante una célula que produce la molécula de unión recombinante y se introducen manualmente tras la preparación de la molécula de unión inicial. Naturalmente, la expresión molécula de unión desnuda o no conjugada no excluye la capacidad de la molécula de unión para formar asociaciones funcionales con moléculas y/o células efectoras tras la administración al organismo, ya que algunas de tales interacciones son necesarias con el fin de ejercer un efecto biológico. Por tanto, la falta de marcador o grupo efector asociado se aplica en la definición a la molécula de unión desnuda o no conjugada *in vitro*, no *in vivo*.

Regiones determinantes de la complementariedad (CDR)

La expresión “regiones determinantes de la complementariedad” tal como se usa en el presente documento significa secuencias dentro de las regiones variables de las moléculas de unión, tales como las inmunoglobulinas, que habitualmente contribuyen en gran medida al sitio de unión al antígeno que es complementario en forma y distribución de carga al epítipo reconocido en el antígeno. Las regiones CDR pueden ser específicas para epítopos lineales, epítopos discontinuos o epítopos conformaciones de proteínas o fragmentos de proteínas, o bien tal como se presentan en la proteína en su conformación nativa, o bien en algunos casos, tal como se presentan en las proteínas cuando se desnaturalizan, por ejemplo, mediante solubilización en SDS. Los epítopos también pueden consistir en modificaciones postraduccionales de las proteínas.

Variante funcional

La expresión “variante funcional”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula de unión que comprende un nucleótido y/o secuencia de aminoácidos que está alterada por uno o más nucleótidos y/o aminoácidos en comparación con las secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos de la molécula de unión original y que todavía puede competir por la unión a la pareja de unión, por ejemplo el virus de la rabia o un fragmento del mismo, con la molécula de unión original. En otras palabras, las modificaciones en la secuencia de aminoácidos y/o nucleótidos de la molécula de unión original no afectan ni alteran significativamente las características de unión de la molécula de unión codificada por la secuencia de nucleótidos o que contiene la secuencia de aminoácidos, es decir, la molécula de unión todavía puede reconocer y unirse a su diana. La variante funcional puede tener modificaciones de secuencia conservativas incluyendo sustituciones, adiciones y deleciones de nucleótidos y aminoácidos. Estas modificaciones pueden introducirse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica, tales como mutagénesis dirigida al sitio y mutagénesis mediada por PCR aleatoria, y pueden comprender nucleótidos y aminoácidos naturales así como no naturales.

Las sustituciones de aminoácidos conservativas incluyen aquellas en las que el residuo de aminoácido se sustituye con un residuo de aminoácido que tiene propiedades químicas o estructurales similares. En la técnica se han definido familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (por ejemplo, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína, triptófano), cadenas laterales no polares (por ejemplo, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina), cadenas laterales ramificadas en beta (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano). Resultará claro para el experto que también pueden emplearse otras clasificaciones de familias de residuos de aminoácidos aparte de la usada anteriormente. Además, una variante puede tener sustituciones de aminoácidos no conservativas, por ejemplo, la sustitución de un aminoácido con un residuo de aminoácido que tiene propiedades químicas o estructurales diferentes. Variaciones menores similares también pueden incluir delecciones o inserciones de aminoácidos, o ambas. Puede encontrarse una orientación en la determinación de qué residuos de aminoácidos pueden sustituirse, insertarse o deleccionarse sin suprimir la actividad inmunológica usando programas informáticos bien conocidos en la técnica.

Una mutación en una secuencia de nucleótidos puede ser una única alteración realizada en un locus (una mutación puntual), tal como mutaciones por transición o transversión, o alternatively, pueden insertarse, deleccionarse o cambiarse múltiples nucleótidos en un único locus. Además, pueden realizarse una o más alteraciones en cualquier número de loci dentro de una secuencia de nucleótidos. Las mutaciones pueden realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica.

Huésped

El término “huésped”, tal como se usa en el presente documento, pretende referirse a un microorganismo o una célula en el que se ha introducido un vector tal como un vector de clonación o un vector de expresión. El microorganismo o célula puede ser procariota o eucariota. Debe entenderse que este término pretende referirse no sólo al microorganismo o célula objeto particular, sino también a la progenie de tal microorganismo o célula. Puesto que pueden producirse ciertas modificaciones en generaciones sucesivas debido o bien a mutación o bien a influencias medioambientales, puede que de hecho tal progenie no sea idéntica al microorganismo o célula original, pero todavía se incluye dentro del alcance de la expresión “huésped” tal como se usa en el presente documento.

Humano

El término “humano”, cuando se aplica a moléculas de unión tal como se definen en el presente documento, se refiere a moléculas que o bien se derivan directamente de un ser humano o bien están basadas en una secuencia humana. Cuando una molécula de unión se deriva de o está basada en una secuencia humana y posteriormente se modifica, todavía debe considerarse humana tal como se usa a lo largo de toda la memoria descriptiva. En otras palabras, el término humano, cuando se aplica a moléculas de unión pretende incluir moléculas de unión que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana basadas en regiones variables o constantes ya se produzcan o no en un ser humano o linfocito humano o en forma modificada. Por tanto, las moléculas de unión humanas pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana, comprender sustituciones y/o delecciones (por ejemplo, mutaciones introducidas mediante por ejemplo mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o mediante mutación somática *in vivo*). “Basado en” tal como se usa en el presente documento se refiere a la situación en la que puede copiarse exactamente una secuencia de ácido nucleico a partir de un molde, o con mutaciones menores, tal como mediante métodos de PCR propensos a errores, u obtenerse sintéticamente apareando el molde exactamente o con modificaciones menores. Las moléculas semisintéticas basadas en secuencias humanas también se consideran humanas tal como se usa en el presente documento.

Anticuerpo monoclonal

La expresión “anticuerpo monoclonal” tal como se usa en el presente documento se refiere a una preparación de moléculas de anticuerpo de composición molecular única, es decir estructura primaria, es decir que tiene una secuencia de aminoácidos única. Un anticuerpo monoclonal presenta una especificidad y afinidad de unión únicas por un epítipo particular. En consecuencia, la expresión “anticuerpo monoclonal humano” se refiere a un anticuerpo que presenta una especificidad de unión única que tiene regiones variables y constantes derivadas de o basadas en secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana o derivadas de secuencias completamente sintéticas. El método de preparación del anticuerpo monoclonal no es relevante.

Molécula de ácido nucleico

La expresión “molécula de ácido nucleico” tal como se usa en la presente invención se refiere a una forma polimérica de nucleótidos e incluye tanto cadenas sentido como antisentido de ARN, ADNc, ADN genómico, y formas sintéticas y polímeros mixtos de los anteriores. Un nucleótido se refiere a un ribonucleótido, desoxinucleótido o una forma modificada de cualquier tipo de nucleótido. La expresión también incluye formas mono y bicatenarias de ADN. Además, un polinucleótido puede incluir cualquiera o tanto nucleótidos que se producen de manera natural

como modificados unidos entre sí mediante enlaces de nucleótidos que se producen de manera natural y/o que no se producen de manera natural. Las moléculas de ácido nucleico pueden modificarse de manera química o bioquímica o pueden contener bases de nucleótidos no naturales o derivatizadas, tal como apreciarán fácilmente los expertos en la técnica. Tales modificaciones incluyen, por ejemplo, marcadores, metilación, sustitución de uno o más de los nucleótidos que se producen de manera natural con un análogo, modificaciones entre nucleótidos tales como enlaces no cargados (por ejemplo, metilfosfonatos, fosfotriésteres, fosforamidatos, carbamatos, etc.), enlaces cargados (por ejemplo, fosforotioatos, fosforoditioatos, etc.), restos colgantes (por ejemplo, polipéptidos), moléculas de intercalación (por ejemplo, acridina, psoraleno, etc.), quelantes, alquilantes, y enlaces modificados (por ejemplo, ácidos nucleicos alfa anoméricos, etc.). La expresión anterior también pretende incluir cualquier conformación topológica, incluyendo conformaciones monocatenarias, bicatenarias, de dúplex parcial, triples, de horquilla, circulares y de candado. También se incluyen moléculas sintéticas que imitan a los polinucleótidos en su capacidad para unirse a una secuencia designada a través de puentes de hidrógeno y otras interacciones químicas. Tales moléculas se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas en las que los enlaces fosfato se sustituyen por enlaces peptídicos en la estructura principal de la molécula. Una referencia a una secuencia de ácido nucleico engloba a su complemento a menos que se especifique otra cosa. Por tanto, debe entenderse que una referencia a una molécula de ácido nucleico que tiene una secuencia particular engloba a su cadena complementaria, con su secuencia complementaria. La cadena complementaria también es útil, por ejemplo, para terapia antisentido, sondas de hibridación y cebadores de PCR.

Excipiente farmacéuticamente aceptable

Por “excipiente farmacéuticamente aceptable” se quiere decir cualquier sustancia inerte que se combina con una molécula activa tal como un fármaco, agente, o molécula de unión para preparar una forma farmacéutica adecuada o conveniente. El “excipiente farmacéuticamente aceptable” es un excipiente que no es tóxico, o al menos cuya toxicidad es aceptable para su uso deseado, para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas y que es compatible con otros componentes de la formulación que comprende el fármaco, agente o molécula de unión.

Profilaxis tras la exposición

La “profilaxis tras la exposición” (PEP) se indica para personas posiblemente expuestas a un animal con rabia. Las posibles exposiciones incluyen exposición a mordedura (es decir, cualquier penetración de la piel por los dientes) incluyendo mordeduras de animales, y exposición sin mordedura. Las exposiciones sin mordedura incluyen exposición a grandes cantidades de virus de la rabia pulverizado en laboratorios o cuevas y receptores quirúrgicos de córneas trasplantadas de pacientes que murieron por la rabia. La contaminación de heridas abiertas, abrasiones, membranas mucosas, o teóricamente, arañazos, con saliva u otro material potencialmente infeccioso (tal como tejido nervioso) de un animal con rabia también constituye una exposición sin mordedura. Otro contacto por sí mismo, tal como acariciar a un animal con rabia y el contacto con sangre, orina o heces de un animal con rabia, no constituye una exposición y no es una indicación para profilaxis. PEP debe comenzar lo antes posible tras una exposición. Si no se ha producido exposición, no es necesaria la profilaxis tras la exposición. En todos los regímenes de profilaxis tras la exposición, excepto para personas previamente inmunizadas, deben usarse simultáneamente inmunizaciones activas y pasivas.

Unión específica

La expresión “unión específica”, tal como se usa en el presente documento, en referencia a la interacción de una molécula de unión, por ejemplo un anticuerpo, y su pareja de unión, por ejemplo un antígeno, significa que la interacción depende de la presencia de una estructura particular, por ejemplo un determinante antigénico o epítipo, en la pareja de unión. En otras palabras, el anticuerpo se une o reconoce preferiblemente la pareja de unión incluso cuando la pareja de unión está presente en una mezcla de otras moléculas o microorganismos. La unión puede estar mediada por interacciones covalentes o no covalentes o por una combinación de ambas. En otras palabras, la expresión “unión específica” significa unión inmuno-específica a un antígeno o a un fragmento del mismo y unión no inmuno-específica a otros antígenos. Una molécula de unión que se une inmuno-específicamente a un antígeno puede unirse a otros péptidos o polipéptidos con afinidad menor tal como se determina mediante, por ejemplo, radioinmunoensayos (RIA), ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA), BIACORE, u otros ensayos conocidos en la técnica. Las moléculas de unión o fragmentos de las mismas que se unen inmuno-específicamente a un antígeno pueden reaccionar de manera cruzada con antígenos relacionados. Preferiblemente, las moléculas de unión o fragmentos de las mismas que se unen inmuno-específicamente a un antígeno no reaccionan de manera cruzada con otros antígenos.

Cantidad terapéuticamente eficaz

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de la molécula de unión tal como se define en el presente documento que es eficaz para la profilaxis tras la exposición de la rabia.

Vector

El término “vector” indica una molécula de ácido nucleico en la que puede insertarse una segunda molécula de ácido

nucleico para su introducción en un huésped en el que se replicará, y en algunos casos se expresará. En otras palabras, un vector puede transportar una molécula de ácido nucleico a la que se ha unido. El término “vector”, tal como se usa en el presente documento contempla vectores de clonación así como de expresión. Los vectores incluyen, pero no se limitan a, plásmidos, cósmidos, cromosomas artificiales bacterianos (BAC) y cromosomas artificiales de levaduras (YAC) y vectores derivados de bacteriófagos o virus de plantas o animales (incluyendo del ser humano). Los vectores comprenden un origen de replicación reconocido por el huésped propuesto y en caso de los vectores de expresión, un promotor y otras regiones reguladoras reconocidas por el huésped. Un vector que contiene una segunda molécula de ácido nucleico se introduce en una célula por ejemplo mediante transformación, transfección, o haciendo uso de mecanismos de entrada bacterianos o virales. Se conocen otras formas de introducir ácido nucleico en las células, tales como electroporación o bombardeo con partículas a menudo usadas con células vegetales, y similares. El método de introducir ácido nucleico en las células depende entre otras cosas del tipo de células, etc. Esto no es crítico para la invención. Ciertos vectores pueden realizar replicación autónoma en un huésped en el que se introducen (por ejemplo, los vectores que tienen un origen de replicación bacteriano pueden replicarse en bacterias). Otros vectores pueden integrarse en el genoma de un huésped al introducirse en el huésped, y de ese modo se replican junto con el genoma del huésped.

SUMARIO DE LA INVENCION

La invención proporciona moléculas de unión que pueden unirse específicamente a, y neutralizar, virus de la rabia. Además, la invención se refiere a moléculas de ácido nucleico que codifican para al menos la región de unión de esas moléculas de unión. La invención proporciona además el uso de las moléculas de unión de la invención en la profilaxis tras la exposición de un sujeto en riesgo de desarrollar una condición que resulta del virus de la rabia.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención engloba moléculas de unión que tienen actividad neutralizante contra el virus de la rabia, comprendiendo la molécula de unión una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63, o una región variable de cadena pesada y ligera que tiene al menos un 80% de homología de secuencia con las mismas y en la que uno o más aminoácidos están alterados en comparación con la SEQ ID NO: 39 y la SEQ ID NO: 63 y que puede competir para unirse específicamente al virus de la rabia o a un fragmento del mismo con la molécula de unión que comprende la SEQ ID NO: 39 y la SEQ ID NO: 63, y que todavía tiene actividad neutralizante contra el virus de la rabia. Preferiblemente, las moléculas de unión de la invención también tienen actividad neutralizante contra el virus de la rabia. Preferiblemente, las moléculas de unión de la invención son moléculas de unión humanas. Alternativamente, también pueden ser moléculas de unión de otros animales. El virus de la rabia pertenece al género *Lyssavirus*. En total, al género *Lyssavirus* incluye once genotipos: virus de la rabia (genotipo 1), virus del murciélago de Lagos (genotipo 2), virus Mokola (genotipo 3), virus Duvenhage (genotipo 4), *Lyssavirus* del murciélago europeo 1 (genotipo 5), *Lyssavirus* del murciélago europeo 2 (genotipo 6), *Lyssavirus* del murciélago australiano (genotipo 7), virus Aravan (genotipo 8), virus Khujand (genotipo 9), virus Irkut (genotipo 10) y virus caucásico del oeste (genotipo 11). Además de unirse al virus de la rabia, las moléculas de unión de la invención también pueden ser capaces de unirse a otros genotipos del género *Lyssavirus*. Preferiblemente, las moléculas de unión también pueden ser capaces de neutralizar otros genotipos del género *Lyssavirus*. Además, las moléculas de unión de la invención pueden incluso ser capaces de unirse a y/o neutralizar virus, distintos de *Lyssavirus*, de la familia de *Rhabdovirus*. Esta familia incluye los géneros *cytorhabdovirus*, *ephemerovirus*, *lyssavirus*, *nucleorhabdovirus*, *rhabdovirus* y *vesiculovirus*.

Las moléculas de unión pueden ser capaces de unirse específicamente al virus de la rabia en su forma natural o en su forma inactivada/atenuada. La inactivación del virus de la rabia puede realizarse mediante tratamiento con, entre otros, beta-propiolactona (BPL) (White y Chappel, 1982), calentamiento a 56°C durante más de 30 minutos, irradiación gamma, tratamiento con acetililenimina o etilenimina o tratamiento con ácido ascórbico y sulfato de cobre durante 72 horas (Madhusudana *et al.*, 2004). También pueden usarse métodos de inactivación viral general conocidos por el experto tales como, entre otros, pasteurización (calentamiento en húmedo), tratamiento térmico en seco, tratamiento térmico por vapor, tratamiento con pH bajo, tratamiento con disolvente orgánico/detergente, nanofiltración; irradiación con luz UV. Preferiblemente, la inactivación se realiza mediante tratamiento con beta-propiolactona (BPL). El experto en la técnica conoce bien métodos para someter a prueba si el virus de la rabia todavía es infeccioso o está parcial o completamente inactivado y pueden encontrarse, entre otros, en Laboratory techniques in rabies, editado por: F.-X Meslin, M.M. Kaplan y H. Koprowski (1996), 4ª edición, Capítulo 36, Organización Mundial de la Salud, Ginebra.

Las moléculas de unión también pueden ser capaces de unirse específicamente a uno o más fragmentos del virus de la rabia tales como, entre otros, una preparación de una o más proteínas y/o (poli)péptidos derivados del virus de la rabia o una célula transfectada con una proteína y/o (poli)péptido del virus de la rabia. Para los métodos de tratamiento y/o prevención tales como métodos para la profilaxis tras la exposición del virus de la rabia, las moléculas de unión preferiblemente pueden unirse específicamente a proteínas accesibles de superficie del virus de la rabia tales como la proteína M (véase Ameyama *et al.* 2003) o G. Para fines de diagnóstico, las moléculas de unión humanas también pueden ser capaces de unirse específicamente a proteínas no presentes sobre la superficie del virus de la rabia. La secuencia de aminoácidos de las proteínas de superficie accesibles e internas de diversas

cepas conocidas del virus de la rabia puede encontrarse en la base de datos EMBL y/o en otras bases de datos.

Preferiblemente, el fragmento comprende al menos un determinante antigénico reconocido por las moléculas de unión humanas de la invención. Un "determinante antigénico" tal como se usa en el presente documento es un resto tal como un (poli)péptido, (glico)proteína, o análogo o fragmento de los mismos del virus de la rabia, que puede unirse a una molécula de unión humana de la invención con afinidad suficientemente alta para formar un complejo antígeno-molécula de unión detectable.

Las moléculas de unión según la invención pueden ser moléculas de inmunoglobulina intacta tales como anticuerpos monoclonales o policlonales, en particular anticuerpos monoclonales humanos, o las moléculas de unión pueden ser fragmentos de unión a antígeno incluyendo, pero sin limitarse a, Fab, F(ab'), F(ab')₂, Fv, dAb, Fd, fragmentos de la región determinante de la complementariedad (CDR), anticuerpos monocatenarios (scFv), anticuerpos monocatenarios bivalentes, anticuerpos monocatenarios de fagos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, y (poli)péptidos que contienen al menos un fragmento de una inmunoglobulina que es suficiente para conferir unión a antígeno específica al virus de la rabia o fragmento del mismo. Las moléculas de unión de la invención pueden usarse de forma aislada o no aislada. Además, las moléculas de unión de la invención pueden usarse solas o en una mezcla que comprende al menos una molécula de unión humana (o variante o fragmento del mismo). En otras palabras, las moléculas de unión pueden usarse en combinación, por ejemplo, como una composición farmacéutica que comprende dos o más moléculas de unión, variantes o fragmentos de las mismas. Por ejemplo, las moléculas de unión que tienen actividad neutralizante contra el virus de la rabia pueden combinarse en una terapia única para lograr un efecto profiláctico, terapéutico o de diagnóstico deseado.

Los virus de ARN tales como el virus de la rabia hacen uso de su propia ARN polimerasa durante la replicación del virus. Estas ARN polimerasas tienden a ser propensas a cometer errores. Esto conduce a la formación de las denominadas cuasiespecies durante una infección viral. Cada cuasiespecie tiene un genoma de ARN único, que podría dar como resultado diferencias en la composición de aminoácidos de las proteínas virales. Si se producen tales mutaciones en las proteínas virales estructurales, el virus podría escapar potencialmente del sistema inmunitario del huésped debido a un cambio en los epítomos de las células T o B. La posibilidad de que esto ocurra es superior cuando los individuos se tratan con una mezcla de dos moléculas de unión, tales como anticuerpos monoclonales humanos, que cuando se tratan con una mezcla de anticuerpos policlonales (HRIG). Por tanto, un requisito previo para una mezcla de dos anticuerpos monoclonales humanos para el tratamiento de la rabia es que los dos anticuerpos reconozcan epítomos no solapantes, no competitivos en su antígeno diana, es decir, la glicoproteína del virus de la rabia. De este modo se minimiza la posibilidad de que se produzcan virus de escape de la rabia. Como consecuencia, las moléculas de unión de la invención pueden reaccionar preferiblemente con diferentes epítomos no solapantes, no competitivos del virus de la rabia, tales como epítomos en la proteína G del virus de la rabia. La mezcla de moléculas de unión puede comprender además al menos otro agente terapéutico tal como un medicamento adecuado para la profilaxis tras la exposición de la rabia.

Normalmente, las moléculas de unión según la invención pueden unirse a sus parejas de unión, es decir al virus de la rabia o a fragmentos del mismo tales como proteínas del virus de la rabia, con una constante de afinidad (valor de K_d) que es inferior a $0,2 \cdot 10^{-4}$ M, $1,0 \cdot 10^{-5}$ M, $1,0 \cdot 10^{-6}$ M, $1,0 \cdot 10^{-7}$ M, preferiblemente inferior a $1,0 \cdot 10^{-8}$ M, más preferiblemente inferior a $1,0 \cdot 10^{-9}$ M, más preferiblemente inferior a $1,0 \cdot 10^{-10}$ M, incluso más preferiblemente inferior a $1,0 \cdot 10^{-11}$ M, y en particular inferior a $1,0 \cdot 10^{-12}$ M. Las constantes de afinidad pueden variar para los isotipos de anticuerpo. Por ejemplo, la unión con afinidad de un isotipo de IgM se refiere a una afinidad de unión de al menos aproximadamente $1,0 \cdot 10^{-7}$ M. Las constantes de afinidad pueden medirse por ejemplo usando resonancia de plasmón superficial, es decir, un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones biospecíficas en tiempo real mediante la detección de alteraciones en las concentraciones de proteínas dentro de una matriz de biosensor, por ejemplo usando el sistema BIACORE (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Suecia).

Las moléculas de unión según la invención pueden unirse al virus de la rabia en forma purificada/aislada o no purificada/no aislada. Las moléculas de unión pueden unirse al virus de la rabia en forma soluble tal como por ejemplo en una muestra o pueden unirse al virus de la rabia unidas o asociadas a un portador o sustrato, por ejemplo, placas de microtitulación, membranas y perlas, etc. Los portadores o sustratos pueden estar compuestos por vidrio, plástico (por ejemplo, poliestireno), polisacáridos, nailon, nitrocelulosa, o teflón, etc. La superficie de tales soportes puede ser sólida o porosa y de cualquier forma conveniente. Alternativamente, las moléculas de unión también pueden unirse a fragmentos del virus de la rabia tales como proteínas o (poli)péptidos del virus de la rabia. En una realización, las moléculas de unión pueden unirse específicamente a la proteína G del virus de la rabia o a un fragmento de la misma. Las proteínas o (poli)péptidos del virus de la rabia o bien pueden estar en forma soluble o bien pueden unirse al virus de la rabia unido o asociado a un portador o sustrato tal como se describió anteriormente. En otra realización, pueden usarse células transfectadas con la proteína G como pareja de unión para las moléculas de unión.

Según la invención, las moléculas de unión de la invención neutralizan la infectividad del virus de la rabia. Esto puede lograrse evitando la unión del virus de la rabia a sus receptores en células huésped, tales como, entre otros, el receptor de neurotrofina p75 murino, la molécula de adhesión celular neuronal (CD56) y el receptor de acetilcolina, o la inhibición de la liberación del ARN en el citoplasma de la célula o evitando la transcripción o traducción del ARN. En una realización específica, las moléculas de unión de la invención evitan que el virus de la rabia infecte las

células huésped en al menos el 99%, al menos el 95%, al menos el 90%, al menos el 85%, al menos el 80%, al menos el 75%, al menos el 70%, al menos el 60%, al menos el 50%, al menos el 45%, al menos el 40%, al menos el 35%, al menos el 30%, al menos el 25%, al menos el 20%, o al menos el 10% con respecto a la infección de las células huésped por el virus de la rabia en ausencia de dichas moléculas de unión. La neutralización puede medirse por ejemplo tal como se describe en *Laboratory techniques in rabies*, editado por: F.-X Meslin, M.M. Kaplan y H. Koprowski (1996), 4ª edición, Capítulos 15-17, Organización Mundial de la Salud, Ginebra. Además, las moléculas de unión humanas de la invención pueden ser moléculas de unión de fijación al complemento que pueden ayudar en la lisis del virus de la rabia con envuelta. Las moléculas de unión humanas de la invención también podrían actuar como opsoninas y aumentar la fagocitosis del virus de la rabia o bien potenciando su captación a través de receptores de Fc o C3b o bien aglutinando el virus de la rabia para hacer que se fagocite más fácilmente.

Se dan a conocer moléculas de unión que comprenden al menos una región CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 24. En una realización la región CDR3 es una región CDR3 de cadena pesada.

También se dan a conocer moléculas de unión que comprenden una cadena pesada variable que comprende esencialmente una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48 y SEQ ID NO: 49. En una realización preferida, las moléculas de unión según la invención comprenden una cadena pesada variable que comprende esencialmente una secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 1-119 de SEQ ID NO: 335.

También se dan a conocer moléculas de unión que comprenden una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 65, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71, una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72, una cadena

pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73. En una realización preferida, las moléculas de unión humanas según la invención comprenden una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 1-119 de SEQ ID NO: 335 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 1-107 de SEQ ID NO: 337.

En una realización preferida, las moléculas de unión que tienen actividad neutralizante contra el virus de la rabia de la invención se administran en formato de IgG, preferiblemente en formato de IgG1.

Otro aspecto de la invención incluye variantes funcionales de moléculas de unión tal como se definen en el presente documento. Las moléculas se consideran variantes funcionales de una molécula de unión según la invención, si las variantes pueden competir por la unión específica al virus de la rabia o a un fragmento del mismo con las moléculas de unión originales. En otras palabras, cuando las variantes funcionales todavía pueden unirse al virus de la rabia o a un fragmento del mismo. Las variantes funcionales también deben tener todavía actividad neutralizante contra el virus de la rabia. Las variantes funcionales incluyen, pero no se limitan a, derivados que son sustancialmente similares en la secuencia estructural primaria, pero que contienen por ejemplo modificaciones *in vitro* o *in vivo*, químicas y/o bioquímicas, que no se encuentran en la molécula de unión original. Tales modificaciones incluyen entre otras, acetilación, acilación, ADP-ribosilación, amidación, unión covalente de flavina, unión covalente de un resto hemo, unión covalente de un nucleótido o derivado de nucleótido, unión covalente de un lípido o derivado de lípido, unión covalente de fosfatidilinositol, reticulación, ciclación, formación de puentes disulfuro, desmetilación, formación de reticulaciones covalentes, formación de cistina, formación de piroglutamato, formilación, gamma-carboxilación, glicosilación, formación de GPI, hidroxilación, yodación, mutilación, miristoilación, oxidación, pegilación, procesamiento proteolítico, fosforilación, prenilación, racemización, selenoilación, sulfatación, adición de aminoácidos mediada por ARN de transferencia a proteínas tales como arginilación, ubiquitinación, y similares.

Alternativamente, las variantes funcionales pueden ser moléculas de unión tal como se define en la presente invención que comprenden una secuencia de aminoácidos que contiene sustituciones, inserciones, delecciones o combinaciones de los mismos de uno o más aminoácidos en comparación con las secuencias de aminoácidos de las moléculas de unión originales. Además, las variantes funcionales pueden comprender truncamientos de la secuencia de aminoácidos en cualquiera o ambos extremos amino o carboxilo terminales. Las variantes funcionales según la invención pueden tener afinidades de unión iguales o diferentes, o bien superiores o bien inferiores, en comparación con la molécula de unión original pero que todavía pueden unirse al virus de la rabia o a un fragmento del mismo y que todavía pueden neutralizar el virus de la rabia. Por ejemplo, las variantes funcionales según la invención pueden tener afinidades de unión aumentadas o disminuidas por el virus de la rabia o por un fragmento del mismo en comparación con las moléculas de unión originales o pueden tener una actividad neutralizante superior o inferior contra el virus de la rabia. Preferiblemente, las secuencias de aminoácidos de las regiones variables, incluyendo, pero sin limitarse a, regiones de entramado, regiones hipervariables, en particular las regiones CDR3, están modificadas. En general, las regiones variables de cadena ligera y cadena pesada comprenden tres regiones hipervariables, que comprenden tres CDR, y regiones más conservadas, las denominadas regiones de entramado (FR). Las regiones hipervariables comprenden residuos de aminoácidos de CDR y residuos de aminoácidos de bucles hipervariables. Las variantes funcionales que se pretende que se encuentren dentro del alcance de la presente invención tienen al menos de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 99%, preferiblemente al menos de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 99%, más preferiblemente al menos de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 99%, incluso más preferiblemente al menos de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 99%, lo más preferiblemente al menos de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 99%, en particular al menos de aproximadamente el 95% a aproximadamente el 99%, y en particular al menos de aproximadamente el 97% a aproximadamente el 99% de homología de secuencia de aminoácidos con las moléculas de unión originales tal como se definen en el presente documento. Pueden usarse algoritmos informáticos tales como, entre otros, Gap o Bestfit conocidos por un experto en la técnica para alinear de manera óptima las secuencias de aminoácidos que van a compararse y definir residuos de aminoácidos similares o idénticos.

En otra realización, pueden producirse variantes funcionales cuando la molécula de unión original comprende un sitio de glicosilación en su secuencia que da como resultado la glicosilación de la molécula de unión con la expresión en células eucariotas y por tanto podría detener la unión al antígeno. La variante funcional producida ya no contiene el sitio de glicosilación, pero puede unirse al virus de la rabia y todavía tiene actividad neutralizante.

Las variantes funcionales pueden obtenerse alterando las moléculas de unión originales o partes de las mismas mediante métodos de biología molecular generales conocidos en la técnica incluyendo, pero sin limitarse a, PCR propensa a errores, mutagénesis dirigida a oligonucleótidos y mutagénesis dirigida al sitio. Además, las variantes funcionales pueden tener actividad de fijación al complemento, poder ayudar en la lisis de virus de la rabia con envuelta y/o actuar como opsoninas y aumentar la fagocitosis del virus de la rabia o bien potenciando su captación a través de los receptores de Fc o C3b o bien aglutinando el virus de la rabia para hacer que se fagocite más fácilmente.

Todavía en un aspecto adicional, la invención incluye inmunoconjugados, es decir moléculas que comprenden al menos una molécula de unión o variante funcional de la misma tal como se define en el presente documento y que comprende además al menos un marcador, tal como, entre otros, un resto/agente detectable. También se

- contemplan en la presente invención mezclas de inmunoconjugados según la invención o mezclas de al menos un inmunoconjugado según la invención y otra molécula, tal como un agente terapéutico u otra molécula de unión o inmunoconjugado. En una realización adicional, los inmunoconjugados de la invención pueden comprender uno o más marcadores. Estos marcadores pueden ser iguales o distintos entre sí y pueden unirse/conjugarse de manera no covalente a las moléculas de unión. El/los marcador(es) también puede(n) unirse/conjugarse directamente a las moléculas de unión mediante unión covalente, incluyendo, pero sin limitarse a, puentes disulfuro, puentes de hidrógeno, unión electrostática, fusión recombinante y unión conformacional. Alternativamente, el/los marcador(es) puede(n) unirse/conjugarse a las moléculas de unión por medio de uno o más compuestos de unión. El experto conoce bien las técnicas para conjugar marcadores a moléculas de unión.
- Los marcadores de los inmunoconjugados de la presente invención pueden ser agentes terapéuticos, pero preferiblemente son restos/agentes detectables. Los Inmunoconjugados que comprenden un agente detectable pueden usarse en diagnóstico para, por ejemplo, evaluar si un sujeto se ha infectado con el virus de la rabia o para monitorizar el desarrollo o la evolución de una infección por el virus de la rabia como parte de un procedimiento de pruebas clínicas para, por ejemplo, determinar la eficacia de un régimen de tratamiento dado. Sin embargo, también pueden usarse para otros fines de detección y/o analíticos y/o diagnósticos. Los restos/agentes detectables incluyen, pero no se limitan a, enzimas, grupos protésicos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes, materiales bioluminiscentes, materiales radiactivos, metales de emisión de positrones e iones metálicos paramagnéticos no radiactivos.
- Los marcadores usados para marcar las moléculas de unión para fines de detección y/o analíticos y/o diagnósticos dependen de las técnicas de detección/análisis/diagnóstico específicas y/o de los métodos usados tales como, entre otros, tinción inmunohistoquímica de muestras (titulares), detección por citometría de flujo, detección citométrica con láser de barrido, inmunoensayos fluorescentes, ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA), radioinmunoensayos (RIA), bioensayos (por ejemplo, ensayos de neutralización), aplicaciones de inmunotransferencia de tipo Western, etc. Para la tinción inmunohistoquímica de muestras titulares los marcadores preferidos son enzimas que catalizan la producción y la deposición local de un producto detectable. Se conocen bien las enzimas normalmente conjugadas con moléculas de unión para permitir su visualización inmunohistoquímica e incluyen, pero no se limitan a, acetilcolinesterasa, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa, glucosa oxidasa, peroxidasa de rábano, y ureasa. El experto en la técnica también conoce bien los sustratos típicos para la producción y deposición de productos visualmente detectables. Además de eso, los inmunoconjugados de la invención pueden marcarse usando oro coloidal o pueden marcarse con radioisótopos, tales como ^{33}P , ^{32}P , ^{35}S , ^3H , e ^{125}I . Las moléculas de unión de la invención pueden unirse a radionúclidos directa o indirectamente a través de un agente quelante mediante métodos bien conocidos en la técnica.
- Cuando las moléculas de unión de la presente invención se usan para detecciones por citometría de flujo, detecciones citométricas con láser de barrido, o inmunoensayos fluorescentes, pueden marcarse de manera útil con fluoróforos. El experto conoce una amplia variedad de fluoróforos útiles para marcar de manera fluorescente las moléculas de unión de la presente invención. Cuando las moléculas de unión de la presente invención se usan para detección secundaria usando avidina, estreptavidina, captavidina o neutravidina marcadas, las moléculas de unión pueden marcarse con biotina para formar complejos de grupo protésico adecuados.
- Cuando los inmunoconjugados de la invención se usan para uso diagnóstico *in vivo*, las moléculas de unión también pueden hacerse detectables mediante conjugación con por ejemplo agentes de contraste para obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI), tales como gadolinio-ácido dietilentriaminopentaacético, con agentes de contraste para ultrasonidos o con agentes de contraste para rayos X, o para marcaje radioisotópico.
- Además, las moléculas de unión, variantes funcionales de las mismas o inmunoconjugados de la invención también pueden unirse a soportes sólidos, que son particularmente útiles para inmunoensayos *in vitro* o para la purificación del virus de la rabia o de un fragmento del mismo. Tales soportes sólidos podrían ser porosos o no porosos, planos y no planos e incluyen, pero no se limitan a, soportes de vidrio, celulosa, poliacrilamida, nailon, poliestireno, poli(cloruro de vinilo) o polipropileno. Las moléculas de unión humanas también pueden conjugarse, por ejemplo, de manera útil con medios de filtración, tales como Sepharose activada por NHS o Sepharose activada por CNB para fines de cromatografía de inmunoafinidad. También pueden unirse de manera útil a microesferas paramagnéticas, normalmente mediante la interacción biotina-estreptavidina. Las microesferas pueden usarse para el aislamiento del virus de la rabia o de un fragmento del mismo de una muestra que contiene el virus de la rabia o un fragmento del mismo. Como otro ejemplo, las moléculas de unión humanas de la presente invención pueden unirse de manera útil a la superficie de una placa de microtitulación para ELISA.
- Las moléculas de unión de la presente invención o variantes funcionales de las mismas pueden fusionarse a secuencias marcadoras, tales como un péptido para facilitar la purificación. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, el marcador de hexa-histidina, el marcador de hemaglutinina (HA), el marcador myc o el marcador flag.
- Alternativamente, un anticuerpo pueden conjugarse con un segundo anticuerpo para formar un heteroconjugado de anticuerpo. En otro aspecto, las moléculas de unión humanas de la invención pueden conjugarse/unirse a uno o más antígenos. Preferiblemente, estos antígenos son antígenos que se reconocen por el sistema inmunitario de un sujeto al que se administra el conjugado de molécula de unión-antígeno. Los antígenos pueden ser idénticos pero también

pueden diferir entre sí. Los métodos de conjugación para unir los antígenos y las moléculas de unión se conocen bien en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, el uso de agentes de reticulación. Las moléculas de unión humanas se unirán al virus de la rabia y los antígenos unidos a las moléculas de unión humanas iniciarán un ataque de células T potente sobre el conjugado que finalmente conducirá a la destrucción del virus de la rabia.

Además de la producción de inmunoconjugados de manera química mediante conjugación, directa o directamente a través de por ejemplo un ligador, los inmunoconjugados pueden producirse como proteínas de fusión que comprenden las moléculas de unión humanas de la invención y un marcador adecuado. Las proteínas de fusión pueden producirse mediante métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, de manera recombinante construyendo moléculas de ácido nucleico que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican para las moléculas de unión humanas en marco con secuencias de nucleótidos que codifican para el/los marcador(es) adecuado(s) y luego expresando las moléculas de ácido nucleico.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una molécula de ácido nucleico que codifica para al menos una molécula de unión o variante funcional de la misma según la invención. Tales moléculas de ácido nucleico pueden usarse como productos intermedios para fines de clonación, por ejemplo en el proceso de maduración por afinidad descrito anteriormente. En una realización preferida, las moléculas de ácido nucleico se aíslan o se purifican.

El experto apreciará que también se pretende que las variantes funcionales de estas moléculas de ácido nucleico sean una parte de la presente invención. Las variantes funcionales son secuencias de ácidos nucleico que pueden traducirse directamente, usando el código genético convencional, para proporcionar una secuencia de aminoácidos idéntica a la traducida a partir de las moléculas de ácido nucleico originales.

Se dan a conocer moléculas de ácido nucleico que codifican para moléculas de unión que comprenden una región CDR3, preferiblemente una región CDR3 de cadena pesada, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 24.

También se dan a conocer moléculas de ácido nucleico que codifican para moléculas de unión humanas que comprenden una cadena pesada variable que comprende esencialmente una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48 y SEQ ID NO: 49. En una realización particularmente preferida, las moléculas de ácido nucleico codifican para moléculas de unión que comprenden una cadena pesada variable que comprende esencialmente una secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 1-119 de SEQ ID NO: 335.

También se dan a conocer moléculas de ácido nucleico que codifican para moléculas de unión que comprenden una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 y una cadena ligera variable que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 65, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72, o codifican para una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73. En una realización preferida, las moléculas de ácido nucleico codifican para moléculas de unión humanas que comprenden una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 1-119 de SEQ ID NO: 335 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 1-107 de SEQ ID NO: 337.

Se dan a conocer moléculas de ácido nucleico que codifican para la cadena pesada variable de las moléculas de unión de la invención que comprenden esencialmente una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96 y SEQ ID NO: 97. Preferiblemente, las moléculas de ácido nucleico que codifican para la cadena pesada variable de las moléculas de unión de la invención comprenden esencialmente una secuencia de nucleótidos que comprende los nucleótidos 1-357 de SEQ ID NO: 334.

También se dan a conocer moléculas de ácido nucleico que codifican para la cadena ligera variable de las moléculas de unión de la invención que comprenden esencialmente una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120 y SEQ ID NO: 121. Preferiblemente, las moléculas de ácido nucleico que codifican para la cadena ligera variable de las moléculas de unión humanas de la invención comprenden esencialmente una secuencia de nucleótidos que comprende los nucleótidos 1-321 de SEQ ID NO: 336.

Otro aspecto de la invención es proporcionar vectores, es decir, constructos de ácido nucleico, que comprenden una o más moléculas de ácido nucleico según la presente invención. Los vectores pueden derivarse de plásmidos tales como, entre otros, F, R1, RP1, Col, pBR322, TOL, Ti, etc; cósmidos; fagos tales como lambda, lambdaoide, M13, Mu, P1, P22, Q_β, T-even, T-odd, T2, T4, T7, etc; virus de plantas tales como, entre otros, el virus del mosaico de la alfalfa, *bromovirus*, *capilliovirus*, *carlavirus*, *carmovirus*, *caulivirus*, *clostervirus*, *comovirus*, *cryptovirus*, *cucumovirus*, *dianthovirus*, *fabavirus*, *fijivirus*, *furovirus*, *geminivirus*, *hordeivirus*, *ilarvirus*, *luteovirus*, *machlovirus*, *marafivirus*, *necrovirus*, *nepovirus*, *phytoeovirus*, *rhabdovirus* de plantas, *potexvirus*, *potyvirus*, *sobemovirus*, *tenuivirus*, *tobamovirus*, *tobravirus*, virus del bronceado del tomate, *tombusvirus*, *tymovirus*, etc; o virus de animales tales como, entre otros, *adenovirus*, *arenaviridae*, *baculoviridae*, *birnaviridae*, *bunyaviridae*, *calciviridae*, *cardiovirus*, *coronaviridae*, *corticoviridae*, *cystoviridae*, virus Epstein-Barr, *enterovirus*, *filoviridae*, *flaviviridae*, virus de la glosopeda, *hepadnaviridae*, virus de la hepatitis, *herpesviridae*, virus de inmunodeficiencia, virus influenza, *inoviridae*, *iridoviridae*, *orthomyxoviridae*, *papovavirus*, *paramyxoviridae*, *parvoviridae*, *picornaviridae*, *poliovirus*, *polydnviridae*, *poxviridae*, *reoviridae*, *retrovirus*, *rhabdoviridae*, *rhinovirus*, virus del bosque Semliki, *tetraviridae*, *togaviridae*, *toroviridae*, virus vaccinia, virus de la estomatitis vesicular, etc. Los vectores pueden usarse para la clonación y/o para la expresión de las moléculas de unión humanas de la invención y pueden incluso usarse para fines de terapia génica. La presente invención también cubre vectores que comprenden una o más moléculas de ácido nucleico según la invención unidas operativamente a una o más moléculas de ácido nucleico que regulan la expresión. La elección del vector depende de los procedimientos recombinantes seguidos y del huésped usado. La introducción de vectores en células huésped puede realizarse, entre otros, mediante transfección con fosfato de calcio, infección con virus, transfección mediada por DEAE-dextrano, transfección con lipofectamina o electroporación. Los vectores pueden replicarse de manera autónoma o pueden replicarse junto con el cromosoma en el que se han integrado. Preferiblemente, los vectores contienen uno o más marcadores de selección. La elección de los marcadores puede depender de las células huésped de elección, aunque esto no es crítico para la invención.

tal como conocen bien los expertos en la técnica. Incluyen, pero no se limitan a, kanamicina, neomicina, puromicina, higromicina, zeocina, gen de timidina cinasa del virus del herpes simple (HSV-TK), el gen de la dihidrofolato reductasa de ratón (dhfr). La invención también cubre vectores que comprenden una o más moléculas de ácido nucleico que codifican para las moléculas de unión humanas tal como se describió anteriormente unidas operativamente a una o más moléculas de ácido nucleico que codifican para proteínas o péptidos que pueden usarse para aislar las moléculas de unión. Estas proteínas o péptidos incluyen, pero no se limitan a, glutatión-S-transferasa, proteína de unión a maltosa, polihistidina de unión a metales, proteína fluorescente verde, luciferasa y beta-galactosidasa.

Un objeto adicional de la presente invención son huéspedes que contienen una o más copias de los vectores mencionados anteriormente. Preferiblemente, los huéspedes son células huésped. Las células huésped incluyen, pero no se limitan a, células de origen mamífero, vegetal, de insecto, fúngico o bacteriano. Las células bacterianas incluyen, pero no se limitan a, células de bacterias Gram positivas tales como varias especies de los géneros *Bacillus*, *Streptomyces* y *Staphylococcus* o células de bacterias Gram negativas tales como varias especies de los géneros *Escherichia*, tales como *E. coli*, y *Pseudomonas*. En el grupo de las células fúngicas, preferiblemente se usan células de levadura. La expresión en levaduras puede lograrse usando cepas de levadura tales como entre otras *Pichia pastoris*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Hansenula polymorpha*. Además, pueden usarse como células huésped células de insecto tales como células de *Drosophila* y Sf9. Además de esto, las células huésped pueden ser células vegetales. Las plantas o células vegetales transformadas (transgénicas) se producen mediante métodos conocidos, por ejemplo, transferencia génica mediada por *Agrobacterium*, transformación de discos de las hojas, transformación de protoplastos mediante transferencia de ADN inducida por polietilenglicol, electroporación, sonicación, microinyección o transferencia génica balística. Adicionalmente, un sistema de expresión adecuado puede ser un sistema de baculovirus. En la presente invención se prefieren sistemas de expresión que usan células de mamífero tales como células de ovario de hámster chino (CHO), células COS, células BHK o células de melanoma de Bowes. Las células de mamífero proporcionan proteínas expresadas con modificaciones tras la traducción que son muy similares a las moléculas naturales de origen mamífero. Puesto que la presente invención trata de moléculas que pueden tener que administrarse a seres humanos, un sistema de expresión completamente humano sería particularmente preferido. Por tanto, incluso más preferiblemente, las células huésped son células humanas. Ejemplos de células humanas son, entre otras, células HeLa, 911, AT1080, A549, 293 y HEK293T. Células de mamífero preferidas son células de retina humana tales como células 911 o la línea celular depositada en la Colección europea de cultivos celulares (ECACC), CAMR, Salisbury, Wiltshire SP4 OJG, Gran Bretaña el 29 de febrero de 1996 con el número 96022940 y comercializada con la marca PER.C6® (PER.C6 es una marca registrada de Crucell Holland B.V.). Para los fines de esta solicitud "PER.C6" se refiere a células depositadas con el número 96022940 o ancestros, pasos hacia delante o hacia atrás así como descendientes de ancestros de células depositadas, si como derivados de cualquiera de los anteriores.

En realizaciones preferidas, las células productoras humanas comprenden al menos una parte funcional de una secuencia de ácido nucleico que codifica para una región E1 de adenovirus en formato que puede expresarse. En realizaciones incluso más preferidas, dichas células huésped se derivan de una retina humana y están inmortalizadas con ácidos nucleicos que comprenden secuencias E1 adenovirales, tales como la línea celular depositada en la Colección europea de cultivos celulares (ECACC), CAMR, Salisbury, Wiltshire SP4 OJG, Gran Bretaña el 29 de febrero de 1996 con el número 96022940 y comercializada con la marca PER.C6® (PER.C6 es una marca registrada de Crucell Holland B.V.). La producción de proteínas recombinantes en células huésped puede realizarse según métodos bien conocidos en la técnica. El uso de las células comercializadas con la marca PER.C6® como plataforma de producción para proteínas de interés se ha descrito en el documento WO 00/63403.

Un método de producción de una molécula de unión o una variante funcional según la invención es una parte adicional de la invención. El método comprende las etapas de a) cultivar un huésped según la invención en condiciones que conducen a la expresión de la molécula de unión o variante funcional de la misma, y b) opcionalmente recuperar la molécula de unión o variante funcional de la misma expresadas. Las moléculas de unión o variantes funcionales de las mismas expresadas pueden recuperarse del extracto libre de células, pero preferiblemente se recuperan del medio de cultivo. El experto en la técnica conoce bien métodos para recuperar proteínas, tales como moléculas de unión, a partir de extractos libres de células o medio de cultivo. Las moléculas de unión o variantes funcionales de las mismas tal como pueden obtenerse mediante el método descrito anteriormente también son una parte de la presente invención.

Alternativamente, además de la expresión en huéspedes, tales como células huésped, las moléculas de unión o variantes funcionales de las mismas de la invención pueden producirse de manera sintética mediante sintetizadores peptídicos convencionales o en sistemas de traducción libres de células usando ácido nucleico de ARN derivado de moléculas de ADN según la invención. La molécula de unión o variantes funcionales de la misma tal como pueden obtenerse mediante los métodos de producción sintéticos o sistemas de traducción libres de células descritos anteriormente también son una parte de la presente invención.

En otra realización, las moléculas de unión o variantes funcionales de las mismas según la presente invención pueden generarse mediante mamíferos no humanos transgénicos, tales como por ejemplo ratones o conejos transgénicos, que expresan genes de inmunoglobulina humana. Preferiblemente, los mamíferos no humanos transgénicos tienen un genoma que comprende un transgén de cadena pesada humana y un transgén de cadena

ligera humana que codifican para todas o una parte de las moléculas de unión humanas tal como se describió anteriormente. Los mamíferos no humanos transgénicos pueden inmunizarse con una preparación purificada o enriquecida del virus de la rabia o un fragmento del mismo. Los protocolos para inmunizar mamíferos no humanos están bien establecidos en la técnica. Véase *Using Antibodies: A Laboratory Manual*, editado por: E. Harlow, D. Lane (1998), Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, Nueva York y *Current Protocols in Immunology*, editado por: J.E. Coligan, A.M. Kruisbeek, D.H. Margulies, E.M. Shevach, W. Strober (2001), John Wiley & Sons Inc., Nueva York.

En un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones que comprenden al menos una molécula de unión, al menos una variante funcional o un fragmento de la misma, al menos un inmunoconjugado según la invención o una combinación de los mismos. Las composiciones pueden comprender además, entre otros, moléculas de estabilización, tales como albúmina o polietilenglicol, o sales. Preferiblemente, las sales usadas son sales que conservan la actividad biológica deseada de las moléculas de unión humanas y no confieren ningún efecto toxicológico no deseado. Si es necesario, las moléculas de unión humanas de la invención pueden recubrirse con un material para protegerlas de la acción de ácidos u otras condiciones naturales o no naturales que pueden inactivar las moléculas de unión.

Todavía en un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones que comprende al menos una molécula de ácido nucleico tal como se define en la presente invención. Las composiciones pueden comprender disoluciones acuosas tales como disoluciones acuosas que contienen sales (por ejemplo, NaCl o sales tal como se describió anteriormente), detergentes (por ejemplo, SDS) y/u otros componentes adecuados.

Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una molécula de unión según la invención, al menos una variante funcional o fragmento de la misma, al menos un inmunoconjugado según la invención, al menos una composición según la invención, o combinaciones de los mismos. La composición farmacéutica de la invención comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la composición farmacéutica según la invención comprende al menos una molécula de unión adicional, es decir la composición farmacéutica puede ser un cóctel/mezcla de moléculas de unión. La composición farmacéutica puede comprender al menos dos moléculas de unión según la invención o al menos una molécula de unión según la invención y al menos una molécula de unión anti-virus de la rabia adicional. Dicha molécula de unión adicional comprende preferiblemente una región CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25. La molécula de unión que comprende la región CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 puede ser un anticuerpo monoclonal quimérico o humanizado o un fragmento funcional del mismo, pero preferiblemente es un anticuerpo monoclonal humano o fragmento funcional del mismo. En una realización, la molécula de unión comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 273. En otra realización, la molécula de unión comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 275. Aún en otra realización, la molécula de unión comprende una cadena pesada y ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 123 y SEQ ID NO: 125, respectivamente. Las moléculas de unión en la composición farmacéutica deben poder reaccionar con diferentes epítopos no competitivos del virus de la rabia. Los epítopos pueden estar presentes en la proteína G del virus de la rabia y pueden ser epítopos no solapantes diferentes. Las moléculas de unión deben ser de alta afinidad y deben tener una amplia especificidad. Preferiblemente, neutralizan tantas cepas fijas y naturales del virus de la rabia como sea posible. Incluso más preferiblemente, también muestran actividad neutralizante hacia otros genotipos del género *Lyssavirus* o incluso con otros virus de la familia de *rhabdovirus*, mientras que no muestran reactividad cruzada con otros virus o con proteínas celulares normales. Preferiblemente, la molécula de unión puede neutralizar variantes de escape de la otra molécula de unión en el cóctel.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos dos moléculas de unión que neutralizan el virus de la rabia, preferiblemente moléculas de unión (humanas) según la invención, caracterizada porque las moléculas de unión pueden reaccionar con epítopos no competitivos diferentes del virus de la rabia. En una realización, la composición farmacéutica comprende una primera molécula de unión que neutraliza el virus de la rabia que puede reaccionar con un epítipo ubicado en el sitio antigénico I del proteína G del virus de la rabia y una segunda molécula de unión que neutraliza el virus de la rabia que puede reaccionar con un epítipo ubicado en el sitio antigénico III de la proteína G del virus de la rabia. La estructura antigénica de la glicoproteína de la rabia se definió inicialmente por Lafon *et al.* (1983). Los sitios antigénicos se identificaron usando un panel de Acm de ratón y sus respectivas variantes del virus resistentes a Acm. Desde entonces, los sitios antigénicos se han mapeado mediante la identificación de mutaciones de aminoácidos en la glicoproteína de variantes resistentes a Acm (véase Seif *et al.*, 1985; Prehaud *et al.*, 1988; y Benmansour *et al.*, 1991). La mayoría de los Acm que neutralizan la rabia se dirigen contra el sitio antigénico II (véase Benmansour *et al.*, 1991), que es un epítipo conformacional discontinuo que comprende los aminoácidos 34-42 y los aminoácidos 198-200 (véase Prehaud *et al.*, 1988). El sitio antigénico III es un epítipo conformacional continuo en los aminoácidos 330-338 y alberga dos residuos cargados, K330 y R333, que afectan a la patogenicidad viral (véase Seif *et al.*, 1985; Coulon *et al.*, 1998; y Dietzschold *et al.*, 1983). El sitio antigénico conformacional I se definió mediante sólo un Acm, 509-6, y se ubicó en el aminoácido 231 (véase Benmansour *et al.*, 1991; y Lafon *et al.*, 1983). Se sabe que el sitio antigénico IV alberga epítopos lineales solapantes (véase Tordo, 1996; Bunschoten *et al.*, 1989; Luo *et al.*, 1997; y Ni *et al.*,

1995). Benmansour *et al.* (1991) también describieron la presencia de un sitio menor ubicado en la posición 342-343, que es distinto del sitio antigénico III pese a su proximidad cercana. El alineamiento del epítipo CR-57 con los epítopos neutralizantes conformacionales y lineales conocidos en la actualidad en la glicoproteína de la rabia (figura 10) reveló que el epítipo CR-57 está ubicado en la misma región que el sitio antigénico conformacional I, definido mediante el Acm 509-6 único. Basándose en las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de la glicoproteína de los virus de escape de CR04-098, el epítipo reconocido por este anticuerpo parece estar ubicado en la misma región que el sitio antigénico conformacional continuo III.

Se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden una primera molécula de unión que neutraliza el virus de la rabia que comprende al menos una región CDR3, preferiblemente la región CDR3 de cadena pesada, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 y una segunda molécula de unión que neutraliza el virus de la rabia que comprende al menos una región CDR3, preferiblemente la región CDR3 de cadena pesada, que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 y SEQ ID NO: 22. Preferiblemente, la segunda molécula de unión que neutraliza el virus de la rabia comprende al menos una región CDR3, preferiblemente la región CDR3 de cadena pesada, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14. Preferiblemente, la primera molécula de unión que neutraliza el virus de la rabia comprende una cadena pesada y ligera que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 123 y SEQ ID NO: 125, respectivamente, y la segunda molécula de unión que neutraliza el virus de la rabia comprende una cadena pesada y ligera que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 335 y SEQ ID NO: 337, respectivamente. Preferiblemente, la cadena pesada y ligera de la primera molécula de unión que neutraliza el virus de la rabia están codificadas por SEQ ID NO: 122 y SEQ ID NO: 124, respectivamente, y la cadena pesada y ligera de la segunda molécula de unión que neutraliza el virus de la rabia están codificadas por SEQ ID NO: 334 y SEQ ID NO: 336, respectivamente.

Una composición farmacéutica que comprende dos moléculas de unión, en la que el pI de las moléculas de unión es divergente puede representar un problema cuando se escoge un tampón adecuado que establezca de manera óptima ambas moléculas de unión. Cuando se ajusta el pH del tampón de la composición de manera que aumenta la estabilidad de una molécula de unión, esto podría disminuir la estabilidad de la otra molécula de unión. La disminución de la estabilidad o incluso la inestabilidad de una molécula de unión puede conducir a su precipitación o agregación o a su degradación espontánea dando como resultado la pérdida de la funcionalidad de la molécula de unión. Por tanto, en otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos dos moléculas de unión, preferiblemente moléculas de unión humanas, caracterizada porque las moléculas de unión tienen puntos isoelectrónicos (pI) que difieren en menos de aproximadamente 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, preferiblemente en menos de (e incluyendo) 0,25 unidades de pI entre sí. El pI puede medirse de manera experimental, por ejemplo por medio de enfoque isoelectrónico, o puede calcularse basándose en la secuencia de aminoácidos de las moléculas de unión. En una realización, las moléculas de unión son moléculas de unión según la presente invención y la composición farmacéutica es una composición farmacéutica según la invención. Preferiblemente, las moléculas de unión son anticuerpos monoclonales, por ejemplo anticuerpos monoclonales humanos tales como anticuerpos IgG1. Preferiblemente, las moléculas de unión pueden unirse a y/o neutralizar un agente infeccioso, por ejemplo un virus, una bacteria, una levadura, un hongo o un parásito. En una realización, las moléculas de unión pueden unirse a y/o neutralizar un *lyssavirus*, por ejemplo el virus de la rabia. En una realización específica ambas moléculas de unión tienen un pI calculado que está en el intervalo de entre 8,0-9,5, preferiblemente 8,1-9,2, más preferiblemente 8,2-8,5. Preferiblemente, las moléculas de unión tienen la región CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO: 14 y SEQ ID NO: 25, respectivamente.

En otra realización, la invención proporciona un cóctel de dos o más moléculas de unión humanas o de otros animales, incluyendo, pero sin limitarse a, anticuerpos, en el que al menos una molécula de unión se deriva de un anticuerpo de fagos u otra técnica de presentación en paquetes replicables y al menos una molécula de unión puede obtenerse mediante una técnica de hibridoma. Cuando se usan técnicas divergentes, la selección de las moléculas de unión que tienen un pI compatible también es muy útil para obtener una composición en la que cada molécula de unión es suficientemente estable para el almacenamiento, manejo y posterior uso.

En otra realización, las moléculas de unión presentes en la composición farmacéutica de la invención aumentan la actividad neutralizante unas de otras, es decir, actúan sinérgicamente cuando se combinan. En otras palabras, las composiciones farmacéuticas pueden mostrar actividad neutralizante sinérgica contra virus de la rabia, e incluso contra *lyssavirus*. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sinérgica" significa que el efecto combinado de las moléculas de unión cuando se usan en combinación es mayor que sus efectos aditivos cuando se usan individualmente. Los intervalos y razones de los componentes de las composiciones farmacéuticas de la invención deben determinarse basándose en sus potencias individuales y deben someterse a prueba en ensayos de neutralización *in vitro* o en modelos animales tales como hámsteres.

Además, la composición farmacéutica según la invención puede comprender al menos otro agente terapéutico, profiláctico y/o de diagnóstico. Dichos agentes terapéuticos y/o profilácticos adicionales pueden ser agentes antivirales tales como ribavirina o interferón-alfa.

Las moléculas de unión o composiciones farmacéuticas de la invención pueden someterse a prueba en sistemas de modelos animales adecuados antes de su uso en seres humanos. Tales sistemas de modelos animales incluyen,

pero no se limitan a, ratones, ratas, hámsteres, monos, etc.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. Las moléculas de unión humanas, variantes o fragmentos de las mismas, inmunoconjugados, moléculas de ácido nucleico o composiciones de la presente invención pueden estar en forma de polvo para su reconstitución en el excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado antes o en el momento de la administración. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son secado al vacío y secado por congelación (liofilización) que producen un polvo del principio activo más cualquier componente deseado adicional a partir de una disolución que se ha sometido previamente a esterilización por filtración de la misma.

Alternativamente, las moléculas de unión, variantes o fragmentos de las mismas, inmunoconjugados, moléculas de ácido nucleico o composiciones de la presente invención pueden estar en disolución y puede añadirse y/o mezclarse el excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado antes o en el momento de la administración para proporcionar una forma farmacéutica inyectable unitaria. Preferiblemente, el excipiente farmacéuticamente aceptable usado en la presente invención es adecuado para una alta concentración de fármaco, puede mantener la fluidez apropiada y, si es necesario, puede retrasar la absorción.

La elección de la vía de administración óptima de las composiciones farmacéuticas estará influida por varios factores incluyendo las propiedades físico-químicas de las moléculas activas dentro de las composiciones, la urgencia de la situación clínica y la relación de las concentraciones plasmáticas de las moléculas activas con respecto al efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, si es necesario, las moléculas de unión humanas de la invención pueden prepararse con vehículos que las protegerán frente a la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, parches transdérmicos y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse, entre otros, polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como acetato de etilvinilo, polianhidridos, poli(ácido glicólico), colágeno, poliortoésteres, y poli(ácido láctico). Además, puede ser necesario recubrir las moléculas de unión humanas con, o coadministrar las moléculas de unión con, un material o compuesto que evita la inactivación de las moléculas de unión humanas. Por ejemplo, las moléculas de unión humanas pueden administrarse a un sujeto en un vehículo apropiado, por ejemplo, liposomas, o un diluyente.

Las vías de administración pueden dividirse en general en dos categorías principales, administración oral y parenteral. La administración preferida de las moléculas de unión humanas y las composiciones farmacéuticas de la invención es en y alrededor de la herida y por vía intramuscular en la región glútea. Las formulaciones de las moléculas de unión humanas y las composiciones farmacéuticas dependen de las vías de administración.

En un aspecto adicional, las moléculas de unión, variantes funcionales, inmunoconjugados, composiciones, o composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse como un medicamento. Por tanto, un método de tratamiento y/o prevención de una infección por *lyssavirus* que usa las moléculas de unión humanas, variantes funcionales, inmunoconjugados, composiciones, o composiciones farmacéuticas de la invención es otra parte de la presente invención. El *lyssavirus* puede ser un virus de cualquiera de los genotipos conocidos, pero preferiblemente es el virus de la rabia. Las moléculas o composiciones mencionadas anteriormente pueden usarse en la profilaxis tal la exposición de la rabia.

Las moléculas o composiciones mencionadas anteriormente pueden emplearse junto con otras moléculas útiles en el diagnóstico, profilaxis y/o tratamiento del virus de la rabia. Pueden usarse *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. Por ejemplo, las moléculas de unión humanas, variantes funcionales, inmunoconjugados o composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse conjuntamente con una vacuna frente a la rabia. Alternativamente, la vacuna también puede administrarse antes o después de la administración de las moléculas o composiciones de la invención. La administración de las moléculas o composiciones de la invención con una vacuna es adecuada para la profilaxis tras la exposición. Las vacunas de la rabia incluyen, pero no se limitan a, vacuna de células embrionarias de pollo purificadas (PCEC) (RabAvert), vacuna de células diploides humanas (HDCV; vacuna Imovax) o vacuna para la rabia adsorbida (RVA).

Las moléculas se formulan normalmente en las composiciones y composiciones farmacéuticas de la invención en una cantidad terapéuticamente eficaz o eficaz para diagnóstico. Pueden ajustarse los regímenes de dosificación para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Un intervalo de dosificación adecuado puede ser por ejemplo de 0,1-100 UI/kg de peso corporal, preferiblemente 1,0-50 UI/kg de peso corporal y más preferiblemente 10-30 UI/kg de peso corporal, tal como 20 UI/kg de peso corporal.

Preferiblemente, se administra un único bolo de las moléculas de unión o composiciones farmacéuticas de la invención. Las moléculas y composiciones farmacéuticas según la presente invención son preferiblemente estériles. En la técnica se conocen bien métodos para hacer que estas moléculas y composiciones sean estériles. El régimen de dosificación de profilaxis tras la exposición es la administración de cinco dosis de vacuna para la rabia por vía intramuscular en el músculo deltoides en los días 0, 3, 7, 14 y 28 tras la exposición en individuos no inmunizados previamente frente al virus de la rabia. Las moléculas de unión humanas o composiciones farmacéuticas según la invención deben administrarse en y alrededor de las heridas en el día 0 o de lo contrario lo antes posible tras la exposición, administrándose el resto del volumen por vía intramuscular en un sitio distante de la vacuna. Se

aconseja a los individuos no vacunados que se administren moléculas de unión humanas anti-virus de la rabia, pero queda claro que también pueden administrarse moléculas de unión humanas anti-virus de la rabia al experto en la técnica que vacunó a los individuos que necesitaban tal tratamiento.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de moléculas de unión o variantes funcionales de las mismas, inmunoconjugados según la invención, moléculas de ácido nucleico según la invención, composiciones o composiciones farmacéuticas según la invención en la preparación de un medicamento para el diagnóstico, la profilaxis, el tratamiento, o combinación de los mismos, de un estado resultante de una infección por un *lyssavirus*. El *lyssavirus* puede ser un virus de cualquiera de los genotipos conocidos pero es preferiblemente virus de la rabia. Preferiblemente las moléculas mencionadas anteriormente se usan en la preparación de un medicamento para la profilaxis tras la exposición de la rabia.

A continuación, kits que comprenden al menos una molécula de unión según la invención, al menos una variante funcional de la misma según la invención, al menos un inmunoconjugado según la invención, al menos una molécula de ácido nucleico según la invención, al menos una composición según la invención, al menos una composición farmacéutica según la invención, al menos un vector según la invención, al menos un huésped según la invención o una combinación de los mismos también son parte de la presente invención. Opcionalmente, los componentes descritos anteriormente de los kits de la invención se envasan en recipientes adecuados y se etiquetan para el diagnóstico, profilaxis y/o el tratamiento de los estados indicados. Los componentes mencionados anteriormente pueden almacenarse en recipientes unitarios o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas selladas, viales, botellas, jeringuillas y tubos de ensayo, como disolución acuosa, preferiblemente estéril, o como formulación liofilizada, preferiblemente estéril, para la reconstitución. Los recipientes pueden formarse a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico y pueden tener un orificio de acceso estéril (por ejemplo el recipiente puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). El kit puede comprender además más recipientes que comprenden un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina tamponada con fosfato, disolución de Ringer y disolución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringuillas, medio de cultivo para uno o más de los huéspedes adecuados. Asociadas con los kits, puede haber instrucciones habitualmente incluidas en envases comerciales de productos terapéuticos, profilácticos y de diagnóstico, que contienen información sobre, por ejemplo, las indicaciones, uso, dosificación, fabricación, administración, contraindicaciones y/o advertencias referentes al uso de tales productos terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico.

Actualmente, se usan productos de HRIG para la profilaxis tras la exposición de la rabia. Una dosis de adulto de HRIG de 1500 UI (individuo de 75 kg, 20 UI/kg) sólo está disponible en un volumen de 10 ml. No son posibles productos de HRIG más concentrados ya que la dosis de 10 ml que puede obtenerse actualmente contiene 1-1,5 gramos de IgG total. A la vista de lo mismo, los productos de HRIG actuales tienen dos inconvenientes. En primer lugar, con frecuencia no resulta anatómicamente viable administrar la dosis completa recomendada en y alrededor de las heridas de mordedura, y en segundo lugar la administración de la dosis de volumen actual de HRIG está asociada con un dolor significativo. La presente invención proporciona una solución a estos inconvenientes ya que proporciona una composición farmacéutica que comprende una dosis de adulto completa en un volumen de aproximadamente 2 ml o inferior, si es deseable. Una composición farmacéutica de este tipo puede comprender por ejemplo dos moléculas de unión que pueden neutralizar al virus de la rabia, preferiblemente CR57 y CR04-098. La composición farmacéutica comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable y tiene un volumen de alrededor de 2 ml. También es posible más, pero es menos deseable a la vista del dolor asociado con la inyección de volúmenes mayores. También es posible menos de 2 ml. La composición farmacéutica comprende la dosis de adulto completa (en UI) necesaria para la profilaxis tras la exposición satisfactoria. En una realización la composición farmacéutica se almacena en un vial de 10 ml tal como por ejemplo un vial listo para su uso de 10 ml (vidrio de tipo I) con un tapón. Al proporcionar un vial de 10 ml se proporciona la opción de diluir la composición farmacéutica hacia un volumen superior en caso de que un individuo presente un área superficial de herida grande. La invención también proporciona un kit que comprende al menos un recipiente (tal como a vial) que comprende la composición farmacéutica. El kit puede comprender además un segundo recipiente que contiene un diluyente adecuado para diluir la composición farmacéutica hacia un volumen superior. Diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, el excipiente farmacéuticamente aceptable de la composición farmacéutica y una solución salina. Además, el kit puede comprender instrucciones para diluir la composición farmacéutica y/o instrucciones para administrar la composición farmacéutica, diluida o no.

Las moléculas de unión de la invención pueden usarse para identificar epítomos de proteínas de virus de la rabia tales como la proteína G. Los epítomos pueden ser lineales, pero también estructurales y/o conformacionales. En una realización, la unión de moléculas de unión de la invención a una serie de péptidos solapantes, tales como péptidos de 15 meros, de una proteína de virus de la rabia tales como la proteína G de virus de la rabia puede analizarse por medio de análisis de PEPSCAN (véase entre otros los documentos WO 84/03564, WO 93/09872, Slootstra *et al.* 1996). Puede someterse a prueba la unión de moléculas de unión humanas a cada péptido en un inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) basado en PEPSCAN. En otra realización, puede examinarse una biblioteca de péptidos al azar que comprende péptidos de proteínas de virus de la rabia para seleccionar péptidos que pueden unirse a las moléculas de unión humanas de la invención. En los ensayos anteriores, el uso de moléculas de unión humanas neutralizantes del virus de la rabia puede identificar uno o más epítomos neutralizantes.

Los péptidos/epítomos encontrados pueden usarse como vacunas y para el diagnóstico de la rabia.

Además se da a conocer una molécula de unión tal como se define en el presente documento que tiene actividad neutralizante contra el virus de la rabia, caracterizada porque la molécula de unión humana comprende al menos una región CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos que comprende SEQ ID NO: 25 y caracterizada además porque la molécula de unión humana tiene una actividad neutralizante contra el virus de la rabia de al menos 2500 UI/mg de proteína. Más preferiblemente, dicha molécula de unión humana tiene una actividad neutralizante contra el virus de la rabia de al menos 2800 UI/mg de proteína, al menos 3000 UI/mg de proteína, al menos 3200 UI/mg de proteína, al menos 3400 UI/mg de proteína, al menos 3600 UI/mg de proteína, al menos 3800 UI/mg de proteína, al menos 4000 UI/mg de proteína, al menos 4200 UI/mg de proteína, al menos 4400 UI/mg de proteína, al menos 4600 UI/mg de proteína, al menos 4800 UI/mg de proteína, al menos 5000 UI/mg de proteína, al menos 5200 UI/mg de proteína, al menos 5400 UI/mg de proteína. La actividad neutralizante de la molécula de unión se midió mediante un ensayo de neutralización *in vitro* (RFFIT (prueba de inhibición con foco fluorescente rápida) modificada). El ensayo se describe en detalle en la sección de ejemplos a continuación.

En una realización la molécula de unión comprende una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos que comprende SEQ ID NO: 273. En otra realización la molécula de unión comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos que comprende SEQ ID NO: 123. La cadena ligera variable de la molécula de unión puede comprender la secuencia de aminoácidos que comprende SEQ ID NO: 275. La cadena ligera de la molécula de unión puede comprender la secuencia de aminoácidos que comprende SEQ ID NO: 125.

También se da a conocer una molécula de ácido nucleico que codifica para las moléculas de unión tal como se describieron anteriormente. Preferiblemente, la molécula de ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 122. Además la molécula de ácido nucleico también puede comprender la secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 124. En el presente documento también se proporcionan un vector que comprende las moléculas de ácido nucleico y una célula huésped que comprende un vector de este tipo. Preferiblemente, la célula huésped es una célula de mamífero tal como una célula humana. Ejemplos de células adecuadas para la producción de moléculas de unión humanas son, entre otras, células HeLa, 911, AT1080, A549, 293 y HEK293T. Células de mamífero preferidas son células de retina humanas tales como células 911 o la línea celular depositada en la Colección europea de cultivos celulares (ECACC), CAMR, Salisbury, Wiltshire SP4 OJG, Gran Bretaña el 29 de febrero de 1996 con el número 96022940 y comercializada con la marca PER.C6® (PER.C6 es una marca registrada de Crucell Holland B.V.). Para los fines de esta solicitud, "PER.C6" se refiere a células depositadas con el número 96022940 o ancestros, pasos hacia delante o hacia atrás así como descendientes de ancestros de células depositadas, así como derivados de cualquiera de los anteriores.

EJEMPLOS

Para ilustrar la invención, se proporcionan los siguientes ejemplos. No se pretende que los ejemplos limiten el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

Reconocimiento de epítomo de anticuerpos humanos CR-57 y CR-JB anti-rabia

Para tratar si los anticuerpos monoclonales humanos denominados CR-57 y CR-JB reconocen epítomos no solapantes, no competitivos, se generaron virus de escape de los anticuerpos monoclonales humanos denominados CR-57 y CR-JB. CR-57 y CR-JB se generaron esencialmente tal como se describe (véase Jones *et al.*, 2003), mediante introducción de las regiones codificantes de cadena ligera y pesada variable de los genes de anticuerpo correspondientes en un único vector de expresión de IgG1 humana denominado pcDNA3002(Neo). Se usaron los vectores resultantes pgSO57C11 y pgSOJBC1 para la expresión transitoria en células a partir de la línea celular depositada en la Colección europea de cultivos celulares(ECACC), CAMR, Salisbury, Wiltshire SP4 OJG, Gran Bretaña el 29 de febrero de 1996 con el número 96022940 y comercializada con la marca PER.C6®. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de las cadenas ligera y pesada de estos anticuerpos se muestran en SEQ ID NO: 122 - 129, respectivamente. Se incubaron diluciones en serie (0,5 ml) de la cepa CVS-11 del virus de la rabia (diluciones que oscilaban desde 10^{-1} - 10^{-8}) con una cantidad constante (~4 UI/ml) de anticuerpo CR-57 o CR-JB (0,5 ml) durante 1 hora a 37°C/5% de CO₂ antes de la adición a pocillos que contenían células de neuroblastoma de ratón (células MNA) o células BSR (línea celular similar a riñón de cría de hámster). Tras 3 días de selección en presencia de anticuerpo monoclonal humano o bien CR-57 o bien CR-JB, se recogió medio (1 ml) que contenía posibles virus de escape y se almacenó a 4°C hasta su uso adicional. Posteriormente, se fijaron las células en acetona durante 20 minutos a 4°C, y se tiñeron durante la noche a 37°C/5% de CO₂ con conjugado de anticuerpo anti-rabia con N-FITC (Centocor). Se puntuó el número de focos por pocillos mediante inmunofluorescencia y se eligió el medio de pocillos que contenían de uno a seis focos para la amplificación del virus. Todos los virus de escape E57 se generaron a partir de 1 único foco con la excepción de E57B1 (3 focos). Se aislaron los virus de escape EJB a partir de 1 foco (EJB3F), 3 focos (EJB2B), 4 focos (EJB2C), 5 focos (EJB2E, 2F), o 6 focos (EJB2D), respectivamente. Cada virus de escape se amplificó en cebador lugar a pequeña escala en células BSR o MNA dependiendo de sus características de crecimiento. Entonces se usaron estos pequeños lotes de virus para amplificar adicionalmente el virus a una gran escala en células MNA o BSR. Entonces se tituló el virus amplificado en células MNA para

determinar el título de cada lote de virus de escape así como la dilución óptima del virus de escape (que proporciona un 80-100% de infección tras 24 horas) para su uso en un ensayo de neutralización de virus.

Se realizaron ensayos de RFFIT modificada (prueba de inhibición con foco fluorescente rápida) para examinar la protección cruzada de E57 (los virus de escape de CR-57) y EJB (los virus de escape de CR-JB) con CR-JB y CR-57, respectivamente. Por tanto, se diluyó CR-57 o CR-JB mediante diluciones triples en serie comenzando con una dilución 1:5. Se añadió virus de la rabia (cepa CVS-11) a cada dilución a una concentración que proporciona un 80-100% de infección. Se incubó una mezcla de virus/IgG durante 1 hora a 37°C/ 5% de CO₂ antes de la adición a células MNA. 24 horas tras la infección (a 34°C/5% de CO₂) se fijaron las células en acetona durante 20 minutos a 4°C, y se tiñeron durante un mínimo de 3 horas con un conjugado de anticuerpo anti-virus de la rabia con N-FITC (Centocor). Entonces se analizaron los pocillos para detectar infección por virus de la rabia con un microscopio de fluorescencia para determinar la dilución de criterio de valoración del 50%. Esta es la dilución a la que la infección por virus se bloquea en un 50% en este ensayo. Para calcular la potencia, se incluyó un patrón internacional (lote de inmunoglobulina de la rabia R3, material de referencia del laboratorio de patrones y ensayos DMPQ/CBER/FDA) en cada RFFIT modificada. La dilución de criterio de valoración del 50% de este patrón corresponde a una potencia de 2 UI/ml. Se sometió a prueba la potencia neutralizante de los anticuerpos monoclonales humanos individuales CR-57 y CR-JB así como la combinación de estos anticuerpos.

Los virus EJB ya no se neutralizaban por CR-JB o CR-57 (véase la tabla 1), lo que sugiere que ambos anticuerpos se unen a, e inducen cambios de aminoácido en, regiones similares de la glicoproteína del virus de la rabia. Los virus E57 ya no se neutralizaban por CR-57, mientras que 4 de cada 6 virus E57 todavía se neutralizaban por CR-JB, aunque con una potencia inferior (véase la tabla 1). Una mezcla de los anticuerpos CR-57 y CR-JB (en una razón de 1:1 UI/mg) dio resultados similares a los observados con los anticuerpos individuales (datos no mostrados).

Para identificar posibles mutaciones en la glicoproteína del virus de la rabia se determinó la secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto (ORF) de la glicoproteína de cada uno de los virus de escape EJB y E57. Se aisló ARN viral de cada uno de los virus de escape y CVS-11 a partir de células MNA infectadas por virus y se convirtió en ADNc mediante RT-PCR convencional. Posteriormente, se usó ADNc para la secuenciación de nucleótidos de ORF de la glicoproteína del virus de la rabia con el fin de identificar mutaciones.

Los virus de escape tanto E57 como EJB mostraron mutaciones en la misma región de la glicoproteína (véanse las figuras 1 y 2, respectivamente; véanse para todas las secuencias descritas en las figuras 1 y 2 SEQ ID NO: 130 - 151). Esto indica que ambos anticuerpos reconocen epítopos solapantes. A partir de lo anterior puede concluirse que la combinación de CR-57 y CRJB en un cóctel no previene el escape de variantes resistentes a la neutralización y por tanto no es una preparación de inmunoglobulinas ideal para la profilaxis tras la exposición a la rabia.

Ejemplo 2

Construcción de una biblioteca de presentación en fagos de ScFv usando linfocitos de sangre periférica de donantes vacunados contra la rabia.

A partir de cuatro sujetos humanos vacunados contra la rabia se extrajeron 50 ml de sangre a partir de una vena una semana tras el último refuerzo. Se aislaron linfocitos de sangre periférica (PBL) a partir de estas muestras de sangre usando fraccionamiento por densidad celular en Ficoll. Se guardó el suero sanguíneo y se congeló a - 20°C. Se obtuvo un resultado positivo en la prueba para determinar la presencia de anticuerpos anti-rabia en los sueros usando una tinción de FACS con células 293T transfectadas con glicoproteína del virus de la rabia. Se preparó ARN total a partir de los PBL usando separación de fase orgánica (TRIZOL™) y posterior precipitación con etanol. Se disolvió el ARN obtenido en agua ultrapura tratada con DEPC y se determinó la concentración mediante medición de DO a 260 nm. Posteriormente, se diluyó el ARN hasta una concentración de 100 ng/μl. A continuación, se convirtió 1 μg de ARN en ADNc de la siguiente manera: a 10 μl de ARN total, se le añadieron 13 μl de agua ultrapura tratada con DEPC y 1 μl de hexámeros al azar (500 ng/μl) y se calentó la mezcla obtenida a 65°C durante 5 minutos y se enfrió rápidamente en hielo húmedo. Después, se añadieron a la mezcla 8 μl de 5X tampón First-Strand, 2 μl de dNTP (10 mM cada uno), 2 μl de DTT (0,1 M), 2 μl de inhibidor de ARNasa (40 U/ml) y 2 μl de transcriptasa inversa de MMLV Superscript™III (200 U/ml), se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se incubó durante 1 hora a 50°C. Se terminó la reacción mediante inactivación por calor, es decir, incubando la mezcla durante 15 minutos a 75°C.

Se diluyeron los productos de ADNc obtenidos hasta un volumen final de 200 μl con agua ultrapura tratada con DEPC. La DO a 260 nm de una disolución diluida 50 veces (en tampón Tris 10 mM) de la dilución de los productos de ADNc obtenidos dio un valor de 0,1.

Para cada donante se usaron de 5 a 10 μl de los productos de ADNc diluidos como molde para la amplificación por PCR de las secuencias de cadena ligera lambda o kappa y la familia de cadena pesada de inmunoglobulina gamma usando cebadores oligonucleotídicos específicos (véanse las tablas 2-7). Las mezclas de reacción de PCR contenían, además de los productos de ADNc diluidos, 25 pmol de cebador sentido y 25 pmol de cebador antisentido en un volumen final de 50 μl de Tris-HCl 20 mM (pH 8,4), KCl 50 mM, MgCl₂ 2,5 mM, dNTP 250 mM y 1,25 unidades de Taq polimerasa. En un ciclador térmico de tapa calentada que tenía una temperatura de 96°C, se

fundieron rápidamente las mezclas obtenidas durante 2 minutos, seguido por 30 ciclos de: 30 segundos a 96°C, 30 segundos a 60°C y 60 segundos a 72°C.

En una primera ronda de amplificación, se combinaron cada uno de diecisiete cebadores sentido de región variable de cadena ligera (once para la cadena ligera lambda (véase la tabla 2) y seis para la cadena ligera kappa (véase la tabla 3) con un cebador antisentido que reconocía la región constante de C-kappa denominado HuCk 5'-ACACTCTCCCCTGTTGAAGCTCTT-3' (véase SEQ ID NO: 152) o de C-lambda HuCλ2 5'-TGAACATTCTGTAGGGGCCACTG-3' (véase SEQ ID NO: 153) y HuCλ7 5'-AGAGCATTCTGCAGGGGCCACTG-3' (véase SEQ ID NO: 154) (los cebadores antisentido HuCλ2 y HuCλ7 se mezclaron hasta equimolaridad antes de su uso), proporcionando 4 multiplicado por 17 productos de aproximadamente 600 pares de bases. Estos productos se purificaron en un gel de agarosa al 2% y se aislaron del gel usando columnas de extracción en gel de Qiagen. Se usó 1/10 de cada uno de los productos aislados en una reacción de PCR idéntica a la descrita anteriormente usando los mismos diecisiete cebadores sentido, mediante lo cual se combinó cada cebador sentido de cadena ligera lambda con uno de los tres cebadores antisentido específicos de región J-lambda y cada cebador sentido de cadena ligera kappa se combinó con uno de los cinco cebadores antisentido específicos de región J-kappa. Los cebadores usados en la segunda amplificación se extendieron con sitios de restricción (véase la tabla 4) para permitir la clonación directa en el vector de presentación en fagos PDV-C06 (véase la figura 3 y SEQ ID NO: 155). Esto dio como resultado 4 multiplicado por 63 productos de aproximadamente 350 pares de bases que se combinaron para dar un total de 10 fracciones. Se eligió este número de fracciones para mantener la distribución natural de las diferentes familias de cadenas ligeras dentro de la biblioteca y no representar en exceso o en defecto determinadas familias. Se usó el número de alelos dentro de una familia para determinar el porcentaje de representación dentro de una biblioteca (véase la tabla 5). En la siguiente etapa, se digirieron 2,5 µg de fracción combinada y 100 µg de vector PDV-C06 con Sall y NotI y se purificaron a partir de gel. Posteriormente, se realizó la ligación durante la noche a 16°C de la siguiente manera. A 500 ng de vector PDV-C06 se le añadieron 70 ng de fracción combinada en un volumen total de 50 µl de mezcla de ligación que contenían Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, DTT 10 mM, ATP 1 mM, BSA 25 µg/ml y ADN ligasa de T4 2,5 µl (400 U/µl). Se siguió este procedimiento para cada fracción combinada. Se purificaron las mezclas de ligación mediante fenol/cloroformo, seguido por una extracción en cloroformo y precipitación en etanol, métodos bien conocidos por el experto en la técnica. Se disolvió el ADN obtenido en 50 µl de agua ultrapura y se sometieron a electroporación dos alícuotas de 2,5 µl por mezcla de ligación en 40 µl de bacterias *E. coli* competentes para TG1 según el protocolo del fabricante (Stratagene). Se hicieron crecer los transformantes durante la noche a 37°C en un total de 30 placas (tres placas por fracción combinada; tamaño de la placa: 240 mm x 240 mm) que contenían agar 2TY complementado con ampicilina 50 µg/ml y un 4,5% de glucosa. Se obtuvo una (sub)biblioteca de regiones de cadena ligera variables raspando los transformantes de las placas de agar. Esta (sub)biblioteca se usó directamente para la preparación de ADN de plásmido usando un kit de preparación QIAfilter MAXI de Qiagen™.

Para cada donante se amplificaron las secuencias de inmunoglobulina de cadena pesada a partir de las mismas preparaciones de ADNc en un procedimiento de PCR de dos rondas similar y parámetros de reacción idénticos a los descritos anteriormente para las regiones de cadena ligera con la condición de que se usaron los cebadores representados en las tablas 6 y 7. La primera amplificación se realizó usando un conjunto de nueve cebadores dirigidos sentido (véase la tabla 6; que cubre todas las familias de regiones variables de cadena pesada) cada uno combinado con un cebador antisentido de región constante específico de IgG denominado HuCIgG 5'-GTC CAC CTT GGT GTT GCT GGG CTT-3' (SEQ ID NO: 156) proporcionando cuatro multiplicado por nueve productos de aproximadamente 650 pares de bases. Estos productos se purificaron en un gel de agarosa al 2% y se aislaron del gel usando columnas de extracción en gel de Qiagen. Se usaron 1/10 de cada uno de los productos aislados en una reacción de PCR idéntica a la descrita anteriormente usando los mismos nueve cebadores sentido, mediante lo cual se combinó cada cebador sentido de cadena pesada con uno de los cuatro cebadores antisentido específicos de región JH. Los cebadores usados en la segunda ronda se extendieron con sitios de restricción (véase la tabla 7) para permitir la clonación dirigida en el vector de (sub)biblioteca de cadena ligera. Esto dio como resultado por donante 36 productos de aproximadamente 350 pares de bases. Se combinaron estos productos para cada donante por cebador sentido (VH) usado en nueve fracciones. Se purificaron los productos obtenidos usando columnas de purificación de PCR de Qiagen. A continuación, se digirieron las fracciones con SfiI y XhoI y se ligaron en el vector de (sub)biblioteca de cadena ligera, que se cortó con las mismas enzimas de restricción, usando el mismo procedimiento de ligación y volúmenes a los descritos anteriormente para la (sub)biblioteca de cadena ligera. Alternativamente, se digirieron las fracciones con NcoI y XhoI y se ligaron en el vector de cadena ligera, que se cortó con las mismas enzimas de restricción, usando el mismo procedimiento de ligación y volúmenes a los descritos anteriormente para la (sub)biblioteca de cadena ligera. La ligación, purificación y posterior transformación de la biblioteca definitiva resultante también se realizaron tal como se describió anteriormente para la (sub)biblioteca de cadena ligera y en este punto se combinaron las mezclas de ligación de cada donante por combinación de VH. Se hicieron crecer los transformantes en 27 placas (tres placas por fracción combinada; tamaño de la placa: 240 mm x 240 mm) que contenían agar 2TY complementado con ampicilina 50 µg/ml y un 4,5% de glucosa. Se recogieron todas las bacterias en medio de cultivo 2TY que contenía ampicilina 50 µg/ml y un 4,5% de glucosa, se mezclaron con glicerol hasta el 15% (v/v) y se congelaron en alícuotas de 1,5 ml a -80°C. Se realizaron el rescate y la selección de cada biblioteca tal como se describe a continuación.

Ejemplo 3

Selección de fagos que llevan fragmentos Fv monocatenarios que reconocen específicamente glicoproteína del virus de la rabia

Se seleccionaron fragmentos de anticuerpo usando bibliotecas de presentación en fagos de anticuerpo, tecnología de presentación en fagos general y tecnología MAbstract®, esencialmente tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.265.150 y en el documento WO98/15833. Las bibliotecas de fagos de anticuerpo usadas fueron dos bibliotecas de fagos scFv semisintéticas diferentes (JK1994 y WT2000) y las bibliotecas de fago scFv inmunitario (RAB-03-G01 y RAB-04-G01) preparadas tal como se describió en el ejemplo 2 anterior. La primera biblioteca de fagos scFv semisintética (JK1994) se ha descrito en de Kruif *et al.* (1995b), la segunda (WT2000) se construyó esencialmente tal como se describe en de Kruif *et al.* (1995b). En resumen, la biblioteca tiene un formato semisintético mediante lo cual se incorporó variación en los genes V de cadena ligera y pesada usando oligonucleótidos degenerados que incorporan variación dentro de las regiones CDR. Sólo se usaron genes de cadena pesada VH3, en combinación con genes de cadena ligera kappa y lambda. Se recrearon sintéticamente CDR1 y CDR3 de la cadena pesada y CDR3 de la cadena ligera en un enfoque basado en PCR similar al descrito en de Kruif *et al.* (1995b). Se clonaron secuencialmente los genes de región V así creados en un formato de scFv en un vector fagémido y se amplificaron para generar una biblioteca de fagos tal como se describió anteriormente. Además, se usaron los métodos y fagos cooperadores res descritos en el documento WO02/103012 (incorporado como referencia al presente documento) en la presente invención. Para identificar anticuerpos de fagos que reconocían la glicoproteína del virus de la rabia, se realizaron experimentos de selección de fagos usando virus de la rabia completo (cepa Pitman-Moore del virus de la rabia) inactivado mediante tratamiento con beta-propiolactona, glicoproteína del virus de la rabia purificada (cepa ERA del virus de la rabia), y/o células transfectadas que expresaban proteína G del virus de la rabia (cepa ERA del virus de la rabia).

La proteína G se purificó a partir de la cepa ERA del virus de la rabia de la siguiente manera. A una disolución de virus, se le añadió 1/10 en volumen de octil-beta-glucopiranosido al 10% y se mezcló suavemente. Tras una incubación de 30 minutos a 4°C se centrifugó la muestra de virus (36.000 rpm, 4°C) en un rotor SW51. Se recogió el sobrenadante y se dializó durante la noche a 4°C frente a Tris/EDTA 0,1 M. Posteriormente, se recogió la glicoproteína de la cámara de diálisis, se dividió en alícuotas, y se almacenó a -80°C hasta su uso adicional. Se determinó la concentración de proteína mediante DO a 280 nm y se analizó la integridad de la proteína G mediante SDS-PAGE.

Se diluyeron virus de la rabia inactivado completo o proteína G del virus de la rabia en solución salina tamponada con fosfato (PBS), se añadieron 2-3 ml a tubos MaxiSorp Nunc-Inmuno (Nunc) y se incubaron durante la noche a 4°C en un agitador rotativo. Se bloqueó una alícuota de una biblioteca de fagos (500 µl, aproximadamente 10¹³ ufc, amplificado usando fago cooperador CT (véase el documento WO 02/103012)) en tampón de bloqueo (2% de Protifar en PBS) durante 1-2 horas a temperatura ambiente. Se añadió la biblioteca de fagos bloqueada al inmunotubo (preincubado o bien con o bien sin scFv de CR-57 para bloquear el epítipo reconocido por CR-57), se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente, y se lavó con tampón de lavado (0,1% de Tween-20 (Serva) en PBS) para eliminar fagos no unidos. Entonces se eluyeron los fagos unidos del antígeno mediante incubación durante 10 minutos a temperatura ambiente con 1 ml de glicina-HCl 50 mM, pH 2,2. Posteriormente, se mezclaron los fagos eluidos con 0,5 ml de Tris-HCl 1 M, pH 7,5 para neutralizar el pH. Se usó esta mezcla para infectar 5 ml de cultivo de *E. coli* XL1-Blue que se había hecho crecer a 37°C hasta una DO a 600 nm de aproximadamente 0,3. Se dejó que los fagos infectaran las bacterias XL1-Blue durante 30 minutos a 37°C. Después se centrifugó la mezcla durante 10 minutos, a 3200*g a temperatura ambiente y se resuspendió el sedimento bacteriano en 0,5 ml de medio de extracto de levadura y 2-triptona (2TY). Se dividió la suspensión bacteriana obtenida en dos placas de agar 2TY complementadas con tetraciclina, ampicilina y glucosa. Tras la incubación durante la noche de las placa a 37°C, se rasparon las colonias de las placas y se usaron para preparar una biblioteca de fagos enriquecida, esencialmente tal como se describe por De Kruif *et al.* (1995a) y el documento WO 02/103012. En resumen, se usaron bacterias raspadas para inocular medio 2TY que contenía ampicilina, tetraciclina y glucosa y se hicieron crecer a una temperatura de 37°C hasta una DO a 600 nm de ~0,3. Se añadieron fagos cooperadores CT y se dejó que infectaran las bacterias tras lo cual se cambió el medio a 2TY que contenía ampicilina, tetraciclina y kanamicina. Se continuó la incubación durante la noche a 30°C. Al día siguiente, se retiraron las bacterias del medio 2TY mediante centrifugación tras lo cual se precipitaron los fagos en el medio usando polietilenglicol (PEG) 6000/NaCl. Finalmente, se disolvieron los fagos en 2 ml de PBS con un 1% de albúmina sérica bovina (BSA), se esterilizaron por filtración y se usaron para la siguiente ronda de selección.

También se realizaron selecciones de fagos con células transfectadas con glicoproteína del virus de la rabia. Las células usadas fueron células de la línea celular depositada en la Colección europea de cultivos celulares (ECACC), CAMR, Salisbury, Wiltshire SP4 OJG, Gran Bretaña el 29 de febrero de 1996 con el número 96022940 y comercializada con la marca PER.C6®. A continuación en el presente documento se denominan células PER.C6®. En este caso, en primer lugar se añadió la biblioteca de fagos bloqueada (2 ml) a 1*10⁷ células sustractoras (en DMEM/10% de FBS) y se incubaron durante 1 hora a 4°C en un agitador rotativo. Las células sustractoras fueron células PER.C6® que expresaban el ectodominio de la glicoproteína del virus de la estomatitis vesicular (VSV) en su superficie fusionado con el dominio citoplásmico y transmembrana del virus de la rabia. Con esta etapa de sustracción se eliminaron de la biblioteca de fagos los fagos que reconocían o bien la glicoproteína de VSV o bien

antígenos específicos para células PER.C6®. Se centrifugo la mezcla de fagos/células (5 minutos a 4°C a 500xg) para eliminar fagos unidos a células, y se añadió el sobrenadante a un tubo nuevo que contenía 3 ml de 1×10^7 células sustractoras. Se repitió dos veces la etapa de sustracción con el sobrenadante respectivo. Posteriormente, se incubaron los fagos sustraídos durante 1,5 horas a 4°C en un agitador rotativo con las células transfectadas que expresaban glicoproteína del virus de la rabia (células PER.C6® (3×10^6 células)). Antes de eso, se preincubaron las células transfectadas o bien con o bien sin scFv de CR-57 para bloquear el epítipo reconocido por CR-57. Tras la incubación se lavaron las células cinco veces con 1 ml de DMEM/10% de FBS (para cada lavado, se resuspendieron las células y se transfirieron a un nuevo tubo), se eluyeron los fagos y se procesaron tal como se describió anteriormente.

Normalmente, se realizaron dos rondas de selecciones antes del aislamiento de anticuerpos de fagos individuales. Tras la segunda ronda de selección, se usaron colonias de *E. coli* individuales para preparar anticuerpos de fagos monoclonales. Esencialmente, se hicieron crecer colonias individuales hasta la fase logarítmica en un formato de placas de 96 pocillos y se infectaron con fagos cooperadores VCSM13 tras lo cual se permitió avanzar la producción de anticuerpos de fagos durante la noche. Los anticuerpos de fagos producidos se precipitaron mediante PBG/NaCl y se esterilizaron por filtración y se sometieron a prueba en ELISA para detectar la unión tanto a virus de la rabia inactivado completo como a proteína G de virus de la rabia purificada. A partir de la selección se obtuvo un gran panel de anticuerpos de fagos que demuestra la unión tanto a virus de la rabia inactivado completo como a proteína G de virus de la rabia (véase el ejemplo a continuación). Se siguieron dos estrategias de selección con las bibliotecas inmunitarias descritas anteriormente. En la primera estrategia se seleccionaron 736 anticuerpos de fagos tras dos rondas de selección usando en la primera y la segunda ronda de selección virus inactivado o proteína G purificada. En la segunda estrategia se seleccionaron 736 anticuerpos de fagos tras dos rondas de selección usando en la primera ronda de selección proteína G recombinante expresada en la superficie celular y en la segunda ronda de selección virus inactivado o proteína G purificada. El número de anticuerpos de fagos únicos obtenidos mediante la primera estrategia fue 97, mientras que la segunda estrategia proporcionó 70 únicos. Los 97 anticuerpos de fagos únicos encontrados por medio de la primera estrategia dieron lugar a 18 anticuerpos neutralizantes y los 70 clones únicos identificados por medio de la segunda estrategia proporcionaron 33 anticuerpos neutralizantes. Esto demuestra claramente que las selecciones que incluyeron células transfectadas con glicoproteína del virus de la rabia, es decir proteína G recombinante expresada en la superficie celular, como antígeno parecieron proporcionar más anticuerpos neutralizantes en comparación con selecciones usando sólo proteína G purificada y/o virus inactivado.

Ejemplo 4

Validación de los anticuerpos de fagos monocatenarios específicos para glicoproteína del virus de la rabia.

Los anticuerpos de fagos monocatenarios seleccionados que se obtuvieron a partir de las selecciones descritas anteriormente, se validaron en ELISA para determinar la especificidad, es decir la unión a proteína G de virus de la rabia purificada tal como se describió anteriormente. Adicionalmente, también se sometieron a prueba los anticuerpos de fagos monocatenarios para determinar la unión a FBS al 5%. Para ello, se recubrió la preparación de proteína G de virus de la rabia o FBS al 5% en placas de ELISA Maxisorp™. Tras el recubrimiento, se bloquearon las placas en PBS/1% de Protifar durante 1 hora a temperatura ambiente. Se incubaron los anticuerpos de fagos monocatenarios seleccionados durante 15 minutos en un volumen igual de PBS/1% de Protifar para obtener anticuerpos de fagos bloqueados. Se vaciaron las placas, y se añadieron los anticuerpos de fagos bloqueados a los pocillos. Se permitió que la incubación avanzara durante una hora, se lavaron las placas en PBS que contenía un 0,1% de Tween-20 y se detectaron los anticuerpos de fagos unidos (usando medición de DO a 492 nm) usando un anticuerpo anti-M 13 conjugado con peroxidasa. Como control, se realizó simultáneamente el procedimiento sin usar ningún anticuerpo de fago monocatenario, un anticuerpo de fago monocatenario de control negativo dirigido contra CD8 (SC02-007) o un anticuerpo de fago monocatenario de control positivo dirigido contra la glicoproteína del virus de la rabia (scFv SO57). Tal como se muestra en la tabla 8, los anticuerpos de fagos seleccionados denominados SC04-001, SC04-004, SC04-008, SC04-010, SC04-018, SC04-021, SC04-026, SC04-031, SC04-038, SC04-040, SC04-060, SC04-073, SC04-097, SC04-098, SC04-103, SC04-104, SC04-108, SC04-120, SC04-125, SC04-126, SC04-140, SC04-144, SC04-146 y SC04-164 presentaron unión significativa a la proteína G de virus de la rabia purificada inmovilizada, mientras que no se observó ninguna unión a FBS. Se obtuvieron resultados idénticos en ELISA usando el virus de la rabia inactivado completo tal como se describió anteriormente (datos no mostrados).

Ejemplo 5

Caracterización de scFv específicos del virus de la rabia

A partir de los clones de anticuerpos de fagos monocatenarios específicos seleccionados (scFv) se obtuvo ADN de plásmido y se determinaron secuencias de nucleótidos según técnicas convencionales. Las secuencias de nucleótidos de scFv (incluyendo sitios de restricción para la clonación) denominados SC04-001, SC04-004, SC04-008, SC04-010, SC04-018, SC04-021, SC04-026, SC04-031, SC04-038, SC04-040, SC04-060, SC04-073, SC04-097, SC04-098, SC04-103, SC04-104, SC04-108, SC04-120, SC04-125, SC04-126, SC04-140, SC04-144, SC04-146 y SC04-164 se muestran en SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177,

SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201 y SEQ ID NO: 203, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos de los scFv denominados SC04-001, SC04-004, SC04-008, SC04-010, SC04-018, SC04-021, SC04-026, SC04-031, SC04-038, SC04-040, SC04-060, SC04-073, SC04-097, SC04-098, SC04-103, SC04-104, SC04-108, SC04-120, SC04-125, SC04-126, SC04-140, SC04-144, SC04-146 y SC04-164 se muestran en SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202 y SEQ ID NO: 204, respectivamente.

La identidad de genes de VH y VL (véase Tomlinson IM, Williams SC, Ignatovitch O, Corbett SJ, Winter G. V-BASE Sequence Directory. Cambridge United Kingdom: MRC Centre for Protein Engineering (1997)) y composiciones de CDR3 de cadena pesada de los scFv que se unen específicamente a la proteína G de virus de la rabia se representan en la tabla 9.

Ejemplo 6

Neutralización in vitro de virus de la rabia mediante scFv específicos de virus de la rabia (RFFIT modificada)

Con el fin de determinar si los scFv seleccionados podían bloquear la infección por virus de la rabia, se realizaron ensayos de neutralización *in vitro* (RFFIT modificada). Se diluyeron las preparaciones de scFv mediante diluciones triples en serie comenzando con una dilución 1:5. Se añadió virus de la rabia (cepa CVS-11) a cada dilución a una concentración que proporciona un 80-100% de infección. Se incubó una mezcla de virus/scFv durante 1 hora a 37°C/5% de CO₂ antes de la adición a células MNA. 24 horas tras la infección (a 34°C/5% de CO₂) se fijaron las células en acetona durante 20 minutos a 4°C, y se tiñeron durante un mínimo de 3 horas con un conjugado de anticuerpo anti-rabia con N-FITC (Centocor). Entonces se analizaron las células para detectar infección por virus de la rabia con un microscopio de fluorescencia para determinar la dilución de criterio de valoración del 50%. Esta es la dilución a la que la infección por virus se bloquea en un 50% en este ensayo (véase el ejemplo 1). Se identificaron varios scFv que mostraron actividad neutralizante contra el virus de la rabia (véase la tabla 10).

Adicionalmente, se investigó por medio del ensayo de neutralización *in vitro* (RFFIT modificada) tal como se describió anteriormente, si los scFv seleccionados podían neutralizar los virus de escape E57 tal como se prepararon en el ejemplo 1 (E57A2, E57A3, E57B1, E57B2, E57B3 y E57C3). Se identificaron varios scFv que mostraron actividad neutralizante contra a los virus de escape E57 (véanse las tablas 11A y 11B).

Ejemplo 7

ELISA de competición de proteína G de virus de la rabia con scFv

Para identificar anticuerpos que se unían a epítomos no solapantes, no competitivos, se realizó un ELISA de competición con glicoproteína de la rabia. Se recubrieron placas Maxisorp F96 de Nunc-Inmuno™ (Nunc) durante la noche a 4°C con una dilución 1:1000 de glicoproteína del virus de la rabia purificada (1 mg/ml; cepa ERA del virus de la rabia) en PBS (50 µl). Se eliminó mediante lavado la proteína no recubierta antes de bloquear los pocillos con 100 µl de PBS/1% de Protifar durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se descartó la disolución de bloqueo y se añadieron 50 µl de los scFv anti-virus de la rabia no purificados en PBS/1% de Protifar (diluido dos veces). Se lavaron los pocillos cinco veces con 100 µl de PBS/0,05% de Tween-20. Después, se añadieron 50 µl de IgG competidora biotinilada anti-virus de la rabia, CR-57bio, a cada pocillo, se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente, y se lavaron los pocillos cinco veces con 100 µl de PBS/0,05% de Tween-20. Para detectar la unión de CR-57bio, se añadieron 50 µl de una dilución 1:2000 de estreptavidina-anticuerpo con HRP (Becton Dickinson) a los pocillos y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Volvieron a lavarse los pocillos como anteriormente y se desarrolló adicionalmente el ELISA mediante adición de 100 µl de reactivos OPD (Sigma). Se detuvo la reacción añadiendo 50 µl de H₂SO₄ 1 M antes de medir la DO a 492 nm.

La señal obtenida con CR-57bio solo podía reducirse a niveles basales cuando se coincubaba con scFv SO57, es decir la forma de scFv de CR-57 (para las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos de SO57 véanse SEQ ID NO: 205 y 206, respectivamente) o scFv SOJB, es decir la forma de scFv de CR-JB (para las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos de SOJB véanse SEQ ID NO: 312 y 313, respectivamente). Esto indica que los scFv SO57 y SOJB compiten con la interacción de CR-57bio con la glicoproteína del virus de la rabia uniéndose al mismo epítomo o a un epítomo solapante al de CR-57bio, respectivamente. En cambio, un scFv irrelevante denominado SC02-007, es decir un scFv que se une a CD8, no compitió por la unión. Los scFv anti-virus de la rabia denominados SC04-004, SC04-010, SC04-024, SC04-060, SC04-073, SC04-097, SC04-098, SC04-103, SC04-104, SC04-120, SC04-125, SC04-127, SC04-140, SC04-144 y SC04-146 tampoco compitieron con CR-57bio, lo que indica que estos scFv se unen a un epítomo diferente al epítomo reconocido por CR-57 (véase la figura 4).

Se obtuvieron resultados similares con el siguiente experimento. En primer lugar, se añadió el anticuerpo CR-57 frente al virus de la rabia a pocillos recubiertos con proteína G de virus de la rabia. A continuación, se añadieron los

scFv de competición. En esta configuración los scFv anti-virus de la rabia se detectaron con anticuerpo anti-VSV conjugado con HRP en virtud de la presencia de una etiqueta de VSV en las secuencias de aminoácidos de scFv (véase la figura 5).

Ejemplo 8

- 5 *Construcción de moléculas de inmunoglobulina completamente humanas (anticuerpos monoclonales humanos anti-virus de la rabia) a partir de Fv monocatenarios seleccionados anti-virus de la rabia*

Regiones variables de cadena ligera y pesada de los scFv denominados SC04-001, SC04-008, SC04-018, SC04-040 y SC04-126 se amplificaron mediante PCR usando oligonucleótidos para añadir sitios de restricción y/o secuencias para la expresión en los vectores de expresión de IgG pSyn-C03-HC γ 1 (véase SEQ ID NO: 277) y pSyn-C04-C λ (véase SEQ ID NO: 278), respectivamente. Se amplificaron los genes de VH y VL usando los oligonucleótidos mostrados en las tablas 12 y 13, respectivamente, y se clonaron los productos de PCR en los vectores pSyn-C03-HC γ 1 y pSyn-C04-C λ , respectivamente.

Las regiones variables de cadena ligera y pesada de los scFv denominados SC04-004, SC04-010, SC04-021, SC04-026, SC04-031, SC04-038, SC04-060, SC04-073, SC04-097, SC04-098, SC04-103, SC04-104, SC04-108, SC04-120, SC04-125, SC04-140, SC04-144, SC04-146 y SC04-164 también se amplificaron mediante PCR usando oligonucleótidos para añadir sitios de restricción y/o secuencias para la expresión en los vectores de expresión de IgG pSyn-C03-HC γ 1 y pSyn-C05-C κ (véase SEQ ID NO: 279), respectivamente. Se amplificaron los genes de V_H y V_L usando los oligonucleótidos facilitados en las tablas 12 y 13, respectivamente, y se clonaron los productos de PCR en los vectores pSyn-C03-HC γ 1 y pSyn-C05-C κ , respectivamente. Los oligonucleótidos se diseñan de tal manera que corrigen cualquier desviación de la secuencia de la línea germinal que se haya introducido durante la construcción de la biblioteca, debido al conjunto limitado de oligonucleótidos que se han usado para amplificar el gran repertorio de genes de anticuerpos. Las secuencias de nucleótidos para todos los constructos se verificaron según técnicas convencionales conocidas por el experto en la técnica.

Los constructos de expresión resultantes pgG104-001C03, pgG104-008C03, pgG104-018C03, pgG104-040C03 y pgG104-126C03 que codifican para las cadenas pesadas de IgG1 humana anti-virus de la rabia en combinación con el constructo pSyn-C04-V λ relevante que codifica para la correspondiente cadena ligera, se expresaron de manera transitoria en células 293T y se obtuvieron sobrenadantes que contenían anticuerpos IgG1. Los constructos de expresión pgG104-004C03, pgG104-010C03, pgG104-021C03, pgG104-026C03, pgG104-031C03, pgG104-038C03, pgG104-060C03, pgG104-073C03, pgG104-097C03, pgG104-098C03, pgG104-103C03, pgG104-104C03, pgG104-108C03, pgG104-120C03, pgG104-125C03, pgG104-140C03, pgG104-144C03, pgG104-146C03 y pgG104-164C03 que codifican para las cadenas pesadas de IgG1 humana anti-virus de la rabia en combinación con el constructo pSyn-C05-V κ relevante que codifica para la correspondiente cadena ligera, se expresaron de manera transitoria en células 293T y se obtuvieron sobrenadantes que contenían anticuerpos IgG1.

Las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos de las cadenas ligera y pesada de los anticuerpos denominados CR04-001, CR04-004, CR04-008, CR04-010, CR04-018, CR04-021, CR04-026, CR04-031, CR04-038, CR04-040, CR04-060, CR04-073, CR04-097, CR04-098, CR04-103, CR04-104, CR04-108, CR04-120, CR04-125, CR04-126, CR04-140, CR04-144, CR04-146 y CR04-164 se determinaron según técnicas convencionales. Posteriormente, se purificaron los anticuerpos monoclonales humanos recombinantes en una columna de proteína A seguido por un intercambio de tampón en una columna de desalación usando métodos de purificación convencionales usados generalmente para inmunoglobulinas (véase por ejemplo el documento WO 00/63403).

Adicionalmente, para CR04-098, se generó un único vector de expresión de IgG1 humana denominado pgG104-098C10 tal como se describió anteriormente para los vectores pgSO57C11 y pgSOJBC11 que codifican para CR-57 y CR-JB, respectivamente (véase el ejemplo 1). Las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos de las cadenas ligera y pesada de anticuerpo CR04-098 codificado por el vector pgG104-098C10 se muestran en SEQ ID NO: 334 - 337, respectivamente. Se usaron vectores pgSO57C11 (véase el ejemplo 1) y pgG104-098C10 para la expresión estable de CR-57 y CR04-098, respectivamente, en células a partir de la línea celular depositada en la colección europea de cultivos celulares (ECACC), CAMR, Salisbury, Wiltshire SP4 OJG, Gran Bretaña el 29 de febrero de 1996 con el número 96022940 y comercializada con la marca PER.C6®. Los CR-57 y CR04-098 producidos de manera estable tienen un punto isoeléctrico calculado de 8,22 y 8,46, respectivamente. Los puntos isoeléctricos observados de manera experimental son de entre 8,1-8,3 para CR-57 y 9,0-9,2 para CR04-098. Se purificaron los anticuerpos monoclonales humanos recombinantes tal como se describió anteriormente. A menos que se indique lo contrario, para CR04-001, CR04-004, CR04-008, CR04-010, CR04-018, CR04-021, CR04-026, CR04-031, CR04-038, CR04-040, CR04-060, CR04-073, CR04-097, CR04-098, CR04-103, CR04-104, CR04-108, CR04-120, CR04-125, CR04-126, CR04-140, CR04-144, CR04-146 y CR04-164 se usaron anticuerpos monoclonales humanos recombinantes expresados de manera transitoria por el sistema de dos vectores tal como se describió anteriormente y para CR57 se usó anticuerpo monoclonal humano recombinante expresado de manera transitoria por el sistema de un vector tal como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 9*ELISA de competición de proteína G de virus de la rabia con IgG*

Para tratar si las IgG monoclonales humanas anti-proteína G de virus de la rabia se unen a epítomos no solapantes, no competitivos, se realizaron experimentos de competición. Se incuban pocillos con proteína G de virus de la rabia recubierta con concentraciones crecientes (0-50 µg/ml) de IgG anti-proteína G de virus de la rabia sin marcar durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, se añaden 50 µl de una IgG biotinilada diferente anti-virus de la rabia (1 µg/ml) a cada pocillo, se incuba durante 5 minutos a temperatura ambiente, y se lava inmediatamente cinco veces con 100 µl de PBS/0,05% de Tween-20. Posteriormente, se incuban los pocillos durante 1 hora a temperatura ambiente con 50 µl de una dilución 1:2000 de estreptavidina-HRP (Becton Dickinson), se lavan y se revelan tal como se describió anteriormente. Una disminución en la señal con el aumento de la concentración de IgG sin marcar indica que los dos anticuerpos están compitiendo entre sí y reconocen el mismo epítomo o epítomos solapantes.

Alternativamente, se incubaron pocillos recubiertos con proteína G de virus de la rabia (cepa ERA) con 50 µg/ml de IgG anti-proteína G de virus de la rabia sin marcar durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, se añadieron 50 µl de CR57 biotinilado (0,5-5 µg/ml; a niveles subsaturados) a cada pocillo. Las etapas adicionales se realizaron tal como anteriormente. Se compararon las señales obtenidas con la señal obtenida sólo con CR57 biotinilado (véase la figura 6; sin competidor). A partir de la figura 6 puede deducirse que la señal no podía reducirse con el anticuerpo denominado CR02-428 que sirvió como control negativo. En cambio, la competición con CR57 sin marcar (control positivo) o CR-JB redujo la señal a niveles basales. A partir de la figura 6 puede deducirse adicionalmente que ninguna de las IgG anti-proteína G de virus de la rabia compitió significativamente con CR-57, lo que concuerda con los datos de competición de scFv tal como se describieron en el ejemplo 7.

Además, se realizaron experimentos de competición con células PER.C6 transfectadas con proteína G de virus de la rabia (cepa ERA) por medio de citometría de flujo. Se incubaron células transfectadas con 20 µl de IgG anti-proteína G de virus de la rabia sin marcar (50 µg/ml) durante 20 minutos a 4°C. Tras lavar las células con PBS que contenía un 1% de BSA, se añadieron 20 µl de CR57 biotinilado (0,5-5 µg/ml; a nivel de sustrato) a cada pocillo, se incubó durante 5 minutos a 4°C, y se lavó inmediatamente dos veces con 100 µl de PBS que contenía un 1% de BSA. Posteriormente, se incubaron los pocillos durante 15 minutos a 4°C con 20 µl de una dilución 1:200 de estreptavidina-PE (Caltag), se lavaron y se revelaron tal como se describió anteriormente. La señal obtenida con CR57 biotinilado no pudo reducirse significativamente con el anticuerpo CR02-428 de control negativo (véase la figura 7). En cambio, la competición con CR57 sin marcar (control positivo) o CR-JB redujo la señal hasta niveles basales. Ninguna de las IgG anti-proteína G de virus de la rabia compitió significativamente con CR-57, con la excepción de CR04-126 que redujo la señal hasta aproximadamente un 30% (véase la figura 7). Este último no compitió en ELISA (véase la figura 6). Esto puede estar provocado por la diferencia en la manera en que la glicoproteína se presenta al anticuerpo en experimentos de FACS en comparación con experimentos de ELISA. La unión de CR04-126 podía depender más de la conformación de la glicoproteína, dando como resultado el efecto competitivo observado con CR04-126 en el ensayo de competición basado en FACS y no en el ensayo de competición basado en ELISA. Adicionalmente, CR04-008 y CR04-010 redujeron la señal hasta aproximadamente un 50% (véase la figura 7) en el ensayo de competición basado en FACS lo que indica que podrían competir con CR57. Sin embargo, esto no se confirmó para CR04-010 mediante los datos de competición de scFv o el ensayo de competición basado en ELISA. Para las demás IgG, los datos de FACS correspondían con los datos de ELISA respectivos tanto de los scFv como de las IgG.

Ejemplo 10*Efectos sinérgicos aditivos de IgG anti-rabia en la neutralización in vitro de virus de la rabia (RFFIT modificada)*

Con el fin de determinar si las IgG anti-proteína G de virus de la rabia tenían efectos aditivos o sinérgicos en la neutralización de virus de la rabia, se sometieron a prueba diferentes combinaciones de las IgG. En primer lugar, se determina la potencia (en UI/mg) de cada anticuerpo individual en una RFFIT modificada (véase el ejemplo 1). Después, se preparan combinaciones de anticuerpos basándose en cantidades iguales de UI/mg y se someten a prueba en la RFFIT modificada. Las potencias de cada combinación de anticuerpos pueden determinarse y compararse con las potencias esperadas. Si la potencia de la combinación de anticuerpos es igual a la suma de las potencias de cada anticuerpo individual presente en la combinación, los anticuerpos tienen un efecto aditivo. Si la potencia de la combinación de anticuerpos es superior, los anticuerpos tienen un efecto sinérgico en la neutralización de virus de la rabia.

Alternativamente, pueden determinarse efectos aditivos o sinérgicos mediante el siguiente experimento. En primer lugar, se determina la potencia de los anticuerpos que van a someterse a prueba, por ejemplo CR-57 y CR04-098, en una RFFIT convencional (véase Laboratory techniques in rabies, editado por: F-X Meslin, M.M. Kaplan y H. Koprowski (1996), 4ª edición, capítulo 15, Organización Mundial de la Salud, Ginebra). Después, se mezclan los anticuerpos en una razón 1:1 basándose en UI/ml. Se somete a prueba esta mezcla de anticuerpos, junto con los anticuerpos individuales a la misma concentración, en seis experimentos de RFFIT independientes para determinar el criterio de valoración de neutralización al 50%. Posteriormente, se determina el índice de combinación (CI) para la mezcla de anticuerpos usando la fórmula $CI = (C1/Cx1) + (C2/Cx2) + (C1C2/Cx1Cx2)$ tal como se describe por Chou

et al. (1984). C1 y C2 son la cantidad (en μg) de anticuerpo monoclonal 1 y anticuerpo monoclonal 2 que conduce a una neutralización del 50% cuando se usan en combinación y Cx1 y Cx2 son las cantidades (en μg) de anticuerpo monoclonal 1 y anticuerpo monoclonal 2 que conducen a una neutralización del 50% cuando se usan solos. CI=1, indica un efecto aditivo, CI<1 indica un efecto sinérgico y CI>1 indica un efecto antagonista de los anticuerpos monoclonales.

Ejemplo 11

Identificación de epítomos reconocidos por anticuerpos humanos recombinantes anti-virus de la rabia mediante PEPSCAN-ELISA

Se sintetizaron péptidos en bucle/cíclicos y lineales de 15 meros a partir del dominio extracelular de la proteína G de la cepa ERA del virus de la rabia (véase SEQ ID NO: 207 para la secuencia de aminoácidos completa de la glicoproteína G de la cepa ERA del virus de la rabia, el dominio extracelular consiste en los aminoácidos 20-458; la ID de proteína de la glicoproteína de la cepa ERA del virus de la rabia en la base de datos EMBL es J02293) y se examinaron usando tarjetas mini-PEPSCAN en formato de tarjeta de crédito (formatos/tarjeta de 455 péptidos) tal como se describió anteriormente (Slootstra *et al.*, 1996; documento WO 93/09872). Se acetilaron todos los péptidos en el extremo amino-terminal. En todos los péptidos en bucle se sustituyeron la posición 2 y la posición 14 por una cisteína (acetil-XCXXXXXXXXXXCX-minitarjeta). Si había presentes otras cisteínas además de las cisteínas en la posición 2 y la posición 14 en un péptido preparado, las otras cisteínas se sustituyeron por una alanina. Se sintetizaron los péptidos en bucle usando química de Fmoc convencional y se desprotegieron usando ácido trifluoroacético con eliminadores. Posteriormente, se hicieron reaccionar los péptidos desprotegidos en las tarjetas con una disolución 0,5 mM de 1,3-bis(bromometil)benceno en bicarbonato de amonio (20 mM, pH 7,9/acetonitril (1:1 (v/v))). Se agitaron suavemente las tarjetas en la disolución durante 30-60 minutos, mientras estaban completamente cubiertas en la disolución. Finalmente, se lavaron ampliamente las tarjetas con un exceso de H₂O y se sonicaron en tampón de alteración que contenía un 1% de SDS/0,1% de beta-mercaptoetanol en PBS (pH 7,2) a 70°C durante 30 minutos, seguido por sonicación en H₂O durante otros 45 minutos.

Se prepararon los anticuerpos monoclonales humanos tal como se describió anteriormente. Se sometió a prueba la unión de estos anticuerpos a cada péptido lineal y en bucle en un inmunoensayo ligado a enzimas basado en PEPSCAN (ELISA). Se incubaron las tarjetas de polipropileno en formato de tarjeta de crédito de 455 pocillos, que contenían los péptidos covalentemente unidos, con los anticuerpos (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$; diluidos en disolución de bloqueo, que contenía un 5% de suero de caballo (v/v) y un 5% de ovoalbúmina (p/v)) (4°C, durante la noche). Tras el lavado, se incubaron los péptidos con anticuerpo anti-ser humano con peroxidasa (dilución 1/1000) (1 hora, 25°C), y posteriormente, tras el lavado de la peroxidasa, se añadió sustrato sulfonato de 2,2'-azino-di-3-etilbenzotiazolina (ABTS) y 2 $\mu\text{l}/\text{ml}$ de H₂O₂ al 3%. Se incubaron controles (para lineal y en bucle) con anticuerpo anti-ser humano con peroxidasa únicamente. Tras 1 hora se midió el desarrollo del color. El desarrollo del color del ELISA se cuantificó con una cámara CCD y un sistema de procesamiento de imágenes. La configuración consistió en una cámara CCD y una lente de 55 mm (videocámara CCD de Sony XC-77RR, lente de Nikon micronikkor 55 mm f/2,8), un adaptador de cámara (adaptador de cámara de Sony DC-77RR) y el paquete de software de procesamiento de imágenes Optimas, versión 6.5 (Media Cybernetics, Silver Spring, MD 20910, EE.UU.). Optimas se ejecutó en un sistema informático pentium II.

Se sometieron a prueba los anticuerpos monoclonales humanos anti-proteína G de virus de la rabia para determinar la unión a los péptidos en bucle/cíclicos y lineales de 15 meros sintetizados tal como se describió anteriormente. Se considera que un péptido se une de manera relevante a un anticuerpo cuando los valores de DO son iguales o superiores al doble del valor de DO promedio de todos los péptidos (por anticuerpo). Véase la tabla 14 para resultados de la unión de los anticuerpos monoclonales humanos denominados CR57, CRJB y CR04-010 a los péptidos lineales del dominio extracelular de glicoproteína G de cepa ERA del virus de la rabia. Las regiones que muestran unión significativa a los anticuerpos respectivos están destacadas en gris (véase la tabla 14).

El anticuerpo CR57 se unió a los péptidos lineales que tenían una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SLKGACKLKLCGVLG (SEQ ID NO: 314), LKGACKLKLCGVLGL (SEQ ID NO: 315), KGACKLKLCGVLGLR (SEQ ID NO: 316), GACKLKLCGVLGLRL (SEQ ID NO: 317), ACKLKLCGVLGLRLM (SEQ ID NO: 318), CLKLCGVLGLRLMD (SEQ ID NO: 319), KLKLCGVLGLRLMDG (SEQ ID NO: 320), LKLCGVLGLRLMDGT (SEQ ID NO: 321) y KLCGVLGLRLMDGTW (SEQ ID NO: 322) (véase la tabla 14). Los péptidos que tienen las secuencias de aminoácidos GACKLKLCGVLGLRL (SEQ ID NO: 317), ACKLKLCGVLGLRLM (SEQ ID NO: 318) tienen un valor de DO que es inferior al doble del valor promedio. No obstante, se reivindican estos péptidos porque están en la proximidad cercana a una región de péptidos antigénicos reconocidos por el anticuerpo CR57. La unión fue lo más prominente al péptido con la secuencia de aminoácidos KLCGVLGLRLMDGTW (SEQ ID NO: 322).

El anticuerpo CR04-010 se unió a los péptidos lineales que tenían una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en FFGKAYTIFNKTLM (SEQ ID NO: 323), FGKAYTIFNKTLM (SEQ ID NO: 324), GKAYTIFNKTLM (SEQ ID NO: 325), KAYTIFNKTLM (SEQ ID NO: 326), AYTIFNKTLM (SEQ ID NO: 327), YTIFNKTLM (SEQ ID NO: 328), TIFNKTLM (SEQ ID NO: 329), IFNKTLM (SEQ ID NO: 330) y FNKTLM (SEQ ID NO: 331). Los péptidos que tienen las secuencias de

aminoácidos AYTIFNKTLM EADAH (SEQ ID NO: 327), YTIFNKTLM EADAHY (SEQ ID NO: 328) tienen un valor de DO que es inferior al doble del valor promedio. No obstante, estos péptidos se reivindican porque están en la proximidad cercana a una región de péptidos antigénicos reconocidos por el anticuerpo CR04-010. La unión fue lo más prominente a los péptidos con la secuencia de aminoácidos TIFNKTLM EADAHYK (SEQ ID NO: 329), IFNKTLM EADAHYKS (SEQ ID NO: 330) y FNKTLM EADAHYKSV (SEQ ID NO: 331).

CRJB y los anticuerpos denominados CR04-040, CR04-098 y CR04-103 (datos no mostrados) no reconocieron una región de péptidos antigénicos lineales.

Cualquiera de los péptidos anteriores o partes de los mismos representa buenos candidatos de un epítipo neutralizante contra el virus de la rabia y podría formar la base para una vacuna o para preparar anticuerpos neutralizantes para tratar y/o prevenir una infección por virus de la rabia.

SLKGACKLKLGLGVLGLRLMDGTW (SEQ ID NO: 332) y GFGKAYTIFNKTLM EADAHYKSV (SEQ ID NO: 333) son regiones particularmente interesantes de la glicoproteína basándose en su alta reactividad en PEPSCAN.

A partir de los datos de PEPSCAN anteriores puede deducirse adicionalmente que los anticuerpos monoclonales humanos denominados CR57 y CR04-010 se unen a diferentes regiones de la proteína G del virus de la rabia lo que indica que reconocen epítopos no competitivos.

Ejemplo 12

Determinación de potencia neutralizante de IgG anti-proteína G de la rabia usando un ensayo de neutralización in vitro (RFFIT modificada).

Se determinó la potencia neutralizante de cada uno de los anticuerpos monoclonales humanos producidos en una RFFIT modificada tal como se describió en el ejemplo 1. Dieciséis IgG neutralizaron la cepa CVS-11 de la rabia con una potencia superior a 1000 UI/mg, mientras que sólo dos IgG tenían una potencia inferior a 2 UI/mg (véase la tabla 15). Ocho de los dieciséis anticuerpos funcionaron mejor que CR-57 producido de manera transitoria con respecto a la potencia, lo que sugiere una eficacia superior en la profilaxis tras la exposición de virus de la rabia que CR-57. La potencia de CR-57 producido de manera transitoria fue de aproximadamente 3800 UI/mg de proteína (véanse las tablas 1 y 15), mientras que CR-57 producido de manera estable presentó una potencia de 5400 UI/mg de proteína (datos no mostrados). De manera interesante, la mayoría de los anticuerpos neutralizantes monoclonales humanos identificados contenían un gen de línea germinal 3-30 pesado variable (véase la tabla 9).

Basándose en la afinidad de los anticuerpos por el virus de la rabia (datos no mostrados) y una dilución de criterio de valoración del 100% de los anticuerpos en un ensayo de RFFIT modificada (datos no mostrados), se eligió un panel de seis IgG únicas, es decir CR04-010, CR04-040, CR04-098, CR04-103, CR04-104, y CR04-144, para un desarrollo posterior. Dentro de este panel, el anticuerpo CR04-098 fue particularmente interesante porque mostraba la mayor potencia, es decir aproximadamente 7300 UI/mg de proteína (véase la tabla 15). También se encontró una potencia similar para CR04-098 producido de manera estable (datos no mostrados).

Ejemplo 13

Neutralización in vitro de virus de escape E57 mediante IgG anti-virus de la rabia

Para caracterizar adicionalmente los anticuerpos monoclonales humanos anti-rabia novedosos, se sometió a prueba la actividad neutralizante de las IgG frente a virus de escape E57 en una RFFIT modificada tal como se describió anteriormente. La mayoría de las IgG anti-virus de la rabia tenían buena actividad neutralizante frente a los seis virus de escape E57 (véase la tabla 16). En cambio, CR04-008, CR04-018 y CR04-126 no neutralizaron 6/6, 2/6 y 3/6 virus de escape E57, respectivamente. Ausencia de neutralización significa que no se alcanzó el criterio de valoración del 50% a una dilución de anticuerpo de 1:100. CR04-021, CR04-108, CR04-120, CR04-125, y CR04-164 mostraron una disminución significativa en la actividad neutralizante frente a varios virus de escape. Esto sugiere que el epítipo de estos anticuerpos se ha incluido o bien directa o bien indirectamente en la glicoproteína de virus de escape E57. Basándose en lo anterior, varias IgG anti-virus de la rabia pueden ser compatibles con CR-57 en un cóctel anti-rabia para el tratamiento de profilaxis tras la exposición. En particular, el panel de seis IgG únicas tal como se definió anteriormente, es decir anticuerpos CR04-010, CR04-040, CR04-098, CR04-103, CR04-104, y CR04-144, presentó buena potencia neutralizante frente a los virus de escape E57 lo que sugiere que ese/esos epítipo(s) reconocido(s) por esos anticuerpos no se veía(n) afectados por las mutaciones de aminoácidos inducidas por CR-57. El anticuerpo CR04-098 pareció el más prometedor ya que tenía una a potencia superior a 3000 UI/mg para cada uno de los virus de escape.

Ejemplo 14

Reconocimiento de epítopos de anticuerpos CR-57 y CR04-098 anti-rabia

Para confirmar que los anticuerpos monoclonales humanos denominados CR-57 y CR04-098 reconocen epítopos no solapantes, no competitivos, se generaron virus de escape del anticuerpo monoclonal humano denominado CR04-

098 esencialmente tal como se describió para los virus de escape de CR57 (véase el ejemplo 1). En resumen, se puntuó el número de focos por pocillo mediante inmunofluorescencia y se eligió el medio de pocillos que contenían preferiblemente un foco para la amplificación del virus. Todos los virus de escape E98 se generaron a partir de 1 único foco con la excepción de E98-2 (2 focos) y E98-4 (4 focos). Un virus se definió como una variante de escape si el índice de neutralización era $<2,5$ log. El índice de neutralización se determinó restando el número de partículas de virus infecciosas/ml producido en cultivos de células BSR infectadas con virus más anticuerpo monoclonal (~ 4 UI/ml) del número de partículas de virus infecciosas/ml producido en cultivos de células BSR o MNA infectadas con virus solo virus ([log de unidades formadoras de focos/ml de virus en ausencia de anticuerpo monoclonal menos log de uff/ml de virus en presencia de anticuerpo monoclonal]). Se consideró que un índice inferior a 2,5 log era evidencia de escape.

Para investigar adicionalmente que CR04-098 se une a un epítipo no solapante, no competitivo, diferente en comparación con CR-57, se sometió CR-57 a prueba frente a virus de escape E98 en un ensayo de RFFIT modificada tal como se describió anteriormente. Tal como se muestra en la tabla 17, CR-57 tenía buena actividad neutralizante frente a los cinco virus de escape E98. Adicionalmente, se sometieron los anticuerpos CR04-010 y CR04-144 a prueba para determinar la actividad neutralizante frente a los virus de escape E98. Ninguno de los anticuerpos neutralizó los virus de escape E98 (datos no mostrados) lo que sugiere que el epítipo reconocido por ambos anticuerpos se ve afectado o bien directa o bien indirectamente por la mutación de aminoácidos inducida por el anticuerpo CR04-098. Se sometieron los anticuerpos CR04-018 y CR04-126 a prueba para determinar la actividad neutralizante frente a sólo uno de los virus de escape E98, es decir E98-4. CR04-018 podría neutralizar el virus de escape, mientras que CR04-126 sólo tenía una débil potencia neutralizante frente al virus de escape. Esto sugiere que el epítipo reconocido por CR04-018 no se ve afectado por la mutación inducida por el anticuerpo CR04-098. Adicionalmente, los anticuerpos CR04-010, CR04-038, CR04-040, CR04-073, CR04-103, CR04-104, CR04-108, CR04-120, CR04-125, CR04-164 no neutralizaron E98-4 lo que sugiere que reconocen el mismo epítipo que CR04-098 (datos no mostrados).

Para identificar posibles mutaciones en la glicoproteína de la rabia de cada uno de los virus de escape E98, se determinó la secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto (ORF) de la glicoproteína tal como se describió anteriormente para los virus de escape E57 y EJB. Todos los virus de escape E98 mostraron la mutación N a D en la posición de aminoácido 336 de la glicoproteína de la rabia (véase la figura 8). Esta región de la glicoproteína se ha definido como sitio antigénico III que consiste en los aminoácidos 330-338 (numeración sin péptido señal). En cambio, CR-57 reconoció un epítipo ubicado en los aminoácidos 226-231 (numeración sin péptido señal), que se solapa con el sitio antigénico I. Además de la mutación N336D el virus de escape E98 denominado E98-5 mostró la mutación H a Q en la posición de aminoácido 354 (cambio de codón de CAT a CAG) de la glicoproteína de la rabia (datos no mostrados).

Además, un análisis de Pepscan de la unión de CR57 a péptidos que alojan el epítipo de CR57 mutado (tal como se observa en los virus de escape E57) no mostró que se eliminará la interacción de CR57 (datos no mostrados). Sorprendentemente, CR04-098 todavía podía unirse a la glicoproteína mutada (que comprende la mutación N336D) expresada en células PER.C6®, según se mide mediante citometría de flujo (datos no mostrados), aunque los virus que contenían esta mutación ya no se neutralizaban.

Además, se realizaron estudios de mapeo de epítipo y estudios de clasificación de afinidad usando un análisis de resonancia de plasmón superficial usando un sistema analítico BIAcore3000™. Se inmovilizó la glicoproteína de la rabia purificada (cepa ERA) como ligando en un chip sensor de 4 canales de flujo CM5 de calidad para investigación (Fc) (Biacore AB, Suecia) usando acoplamiento con amina. La clasificación se realizó a 25°C con HBS-EP (Biacore AB, Suecia) como tampón de ejecución. Se inyectaron 50 μ l de cada anticuerpo a una velocidad de flujo constante de 20 μ l/min. Después, se aplicó tampón de ejecución durante 750 segundos seguido por regeneración del chip CM5 con 5 μ l de NaOH 2 M, 5 μ l de HCl 45 mM y 5 μ l de NaOH 2 mM. Se trazaron las señales de resonancia expresadas como unidades de resonancia (UR) como función del tiempo y se determinaron el aumento y la disminución de UR como una medida de la asociación y disociación, respectivamente, y se usaron para la clasificación de los anticuerpos. Los valores de KD reales para CR57 y CR04-098 según se determinaron mediante análisis de resonancia de plasmón superficial fueron de 2,4 nM y 4,5 nM, respectivamente. Los estudios de mapeo de epítipo confirmaron adicionalmente que CR57 y CR04-098 se unen a diferentes epítipos en la glicoproteína de la rabia. La inyección de CR57 dio como resultado una respuesta de 58 UR (datos no mostrados). Tras la inyección de CR04-098 se obtuvo un aumento adicional del nivel de respuesta (24 UR), lo que sugiere que los sitios de unión para CR04-098 no estaban ocupados (datos no mostrados). Se obtuvieron resultados similares cuando se aplicó el orden inverso lo que muestra que cada anticuerpo alcanzó niveles de UR similares independientemente del orden de inyección (datos no mostrados). Estos resultados demuestran adicionalmente que CR57 y CR04-098 pueden unirse simultáneamente y reconocer diferentes epítipos en la glicoproteína del virus de la rabia.

En general, los datos anteriores confirman adicionalmente que los anticuerpos CR-57 y CR04-098 reconocen epítipos no solapantes distintos epítipos, es decir epítipos en el sitio antigénico I y III, respectivamente. Los datos concuerdan bien con los datos de competición de ELISA/FACS que indican que CR-57 y CR04-098 no compiten por la unión a la proteína G de la cepa ERA y la buena actividad neutralizante del anticuerpo CR04-098 frente a todos los virus de escape E57. Basándose en estos resultados y el hecho de que la exposición *in vitro* de virus de la rabia a la combinación de CR57 y CR04-098 (selección en presencia de 4 UI/ml de cualquier anticuerpo) no proporcionó

virus de escape (datos no mostrados), se concluyó que los anticuerpos CR-57 y CR04-098 reconocen epítomos no solapantes, no competitivos, y pueden usarse ventajosamente en un cóctel de anticuerpos anti-virus de la rabia para el tratamiento de profilaxis tras la exposición.

Ejemplo 15

5 Evaluación de la conservación del epítopo reconocido por CR57 y CR04-098

Se alineó la región de unión mínima de CR-57 (aminoácidos KLCGVL dentro de SEQ ID NO: 332, la región de la glicoproteína de virus de la rabia reconocida por CR57 según se determina por medio de PEPSCAN y tecnología de exploración de alanina) con secuencias de nucleótidos de 229 aislados de virus de la rabia de genotipo 1 para evaluar la conservación del epítopo (véase la tabla 18). El conjunto de muestras contenía aislados humanos, aislados de murciélago y aislados de perros o de animales domésticos muy probablemente mordidos por perros con rabia. Un análisis de frecuencia de los aminoácidos en cada posición dentro de la región de unión mínima reveló que los residuos críticos que constituyen el epítopo estaban altamente conservados. La lisina en la posición uno se conservó en un 99,6% de los aislados, mientras que sólo en 1/229 aislados se observó una mutación K>R conservativa. Las posiciones dos y tres (L y C) se conservaron completamente. Se cree que el residuo de cisteína central participa estructuralmente en el plegamiento de la glicoproteína y se conserva en todos los *lyssavirus* (véase Badrane y Tordo, 2001). La glicina en la posición cuatro se conservó en un 98,7% de los aislados, mientras que en 3/229 aislados se observaron mutaciones hacia aminoácidos cargados (G>R en 1/229; G>E en 2/229). La quinta posición también se conservó con la excepción de un aislado en el que se observó una mutación V>I conservativa. En la sexta posición, que no es un residuo crítico según se determinó mediante exploración de sustitución con alanina, se observó una heterogeneidad significativa en los aislados naturales: L en el 70,7%, P en el 26,7% y S en el 2,6% de las cepas, respectivamente. En conjunto, se predice que aproximadamente el 99 por ciento de los virus de la rabia que pueden encontrarse se reconocen por el anticuerpo CR-57.

Se analizaron 123 de estos 229 aislados de virus para determinar la presencia de mutaciones tanto en el epítopo de CR-57 como en el CR04-098. Ninguno de estos 123 virus naturales contenía mutaciones en ambos epítomos. La mutación N>D según se observó en los virus de escape E98 sólo estaba presente en cinco aislados de virus. Estos virus eran geográficamente distintos y se aislaron de animales en África (véase la figura 9 para un árbol filogenético; los cinco aislados de virus, es decir AF325483, AF325482, AF325481, AF325480 y AF325485, se indican en negrita). El análisis filogenético de secuencias de glicoproteína reveló que los virus de la rabia con epítomos de CR57 mutados sólo están relacionados de manera distante con virus de la rabia que llevan un epítopo de CR04-098 mutado. Por tanto, la probabilidad de encontrar un virus de la rabia resistente a la neutralización mediante un cóctel de CR-57 y CR04-098 es prácticamente inexistente.

Tabla 1: Potencia neutralizante de CR-57 y CR-JB frente a virus de tipo natural y de escape

Virus	Potencia CR-57 (UI/mg)	Potencia CR-JB (UI/mg)	Virus	Potencia CR-57 (UI/mg)	Potencia CR-JB (UI/mg)
CVS-11	3797	605	CVS-11	3797	605
E57A2	0	<0,2	EJB2B	0,004	0,6
E57A3	0	419	EJB2C	<0,004	2
E57B1	0	93	EJB2D	<0,004	3
E57B2	0	<0,3	EJB2E	<0,2	<0,3
E57B3	0	419	EJB2F	<0,06	3
E57C3	0	31	EJB3F	<0,04	0,06

35 Tabla 2: Cebadores de región variable de cadena lambda humana (sentido).

Nombre del cebador	Secuencia de nucleótidos del cebador	SEQ ID NO
HuVλ1A	5'-CAGTCTGTGCTGACT CAGCCACC-3'	SEQ ID NO: 208
HuVλ1B	5'-CAGTCTGTGYTGACG CAGCCGCC-3'	SEQ ID NO: 209
HuVλ1C	5'-CAGTCTGTCTGTGACG CAGCCGCC-3'	SEQ ID NO: 210
HuVλ2	5'-CARTCTGCCCTGACT CAGCCT-3'	SEQ ID NO: 211

HuVλ3A	5'-TCCTATGWGCTGACT CAGCCACC-3'	SEQ ID NO: 212
HuVλ3	5'-TCTTCTGAGCTGACT CAGGACCC-3'	SEQ ID NO: 213
HuVλ4	5'-CACGTTATACTGACT CAACCGCC-3'	SEQ ID NO: 214
HuVλ5	5'-CAGGCTGTGCTGACT CAGCCGTC-3'	SEQ ID NO: 215
HuVλ6	5'-AATTTTATGCTGACT CAGCCCCA-3'	SEQ ID NO: 216
HuVλ7/8	5'-CAGRCTGTGGTGACY CAGGAGCC-3'	SEQ ID NO: 217
HuVλ9	5'-CWGCCTGTGCTGACT CAGCCMCC-3'	SEQ ID NO: 218

Tabla 3: Cebadores de región variable de cadena kappa humana (sentido).

Nombre del cebador	Secuencia de nucleótidos del cebador	SEQ ID NO
HuVκ1B	5'- GACATCCAGWTGACCC AGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 219
HuVκ2	5'-GATGTTGTGATGACT CAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 220
HuVκ3	5'-GAAATTGTGWTGACR CAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 221
HuVκ4	5'-GATATTGTGATGACC CACACTCC-3'	SEQ ID NO: 222
HuVκ5	5'-GAAACGACACTCACG CAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 223
HuVκ6	5'-GAAATTGTGCTGACTC AGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 224

5 Tabla 4: Cebadores de región variable de cadena kappa humana extendidos con sitios de restricción Sall (sentido), cebadores de región J de cadena kappa humana extendidos con sitios de restricción NotI (antisentido), cebadores de región variable de cadena lambda humana extendidos con sitios de restricción Sall (sentido) y cebadores de región J de cadena lambda humana extendidos con sitios de restricción NotI (antisentido).

Nombre del cebador	Secuencia de nucleótidos del cebador	SEQ ID NO
HuVκB-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCG ACGGACATCCAGWTGACC CAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 225
HuVκ2-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCG ACGGATGTTGTGATGACT CAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 226
HuVκ3B-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCG ACGGAAATTGTGWTGACR CAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 227
HuVκ4B-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCG ACGGATATTGTGATGACC CACACTCC-3'	SEQ ID NO: 228

HuVκ5-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACG GAAACGACACTCAGCAGTCT CC-3'	SEQ ID NO: 229
HuVκ6-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCG ACGGAAATTGTGCTGACT CAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 230
HuVκ1-NotI	5'-GAGTCATTCTCGACTTGC GGCCGCACGTTTGATTTCCAC CTTGGTCCC-3'	SEQ ID NO: 231
HuJκ2-NotI	5'-GAGTCATTCTCGACT TGCGGCCGCACGTTTGAT CTCCAGCTTGGTCCC-3'	SEQ ID NO: 232
HuJκ3-NotI	5'-GAGTCATTCTCGACTTGC GGCCGCACGTTTGATATCCAC TTTGGTCCC-3'	SEQ ID NO: 233
HuVκ4-NotI	5'-GAGTCATTCTCGACT TGCGGCCGCACGTTTGAT CTCCACCTTGGTCCC-3'	SEQ ID NO: 234
HuVκ5-NotI	5'-GAGTCATTCTCGACTTGC GGCCGCACGTTTAATCTCCAG TCGTGTCCC-3'	SEQ ID NO: 235
HuVλ1A-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACG CAGTCTGTGCTGACTCAGCCA CC-3'	SEQ ID NO: 236
HuVλ1B-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACG CAGTCTGTGYTGACGCAGCCG CC-3'	SEQ ID NO: 237
HuVλ1C-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACG CAGTCTGTGCTGACGCAGCCG CC-3'	SEQ ID NO: 238
HuVλ2-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACG CARTCTGCCCTGACTCAGCCT- 3'	SEQ ID NO: 239
HuVλ3A-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACG TCCTATGWGCTGACTCAGCCA CC-3'	SEQ ID NO: 240
HuVλ3B-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACG TCTTCTGAGCTGACTCAGGAC CC-3'	SEQ ID NO: 241
HuVλ4-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACG CACGTTATACTGACTCAACCG CC-3'	SEQ ID NO: 242
HuVλ5-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACG CAGGCTGTGCTGACTCAGCCG TC-3'	SEQ ID NO: 243
HuVλ6-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACG AATTTTATGCTGACTCAGCCC CA-3'	SEQ ID NO: 244
HuVλ7/8-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACG CAGRCTGTGGTGACYCAGGAG CC-3'	SEQ ID NO: 245

HuV λ 9-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACG CWGCCTGTGCTGACTCAGCCM CC-3'	SEQ ID NO: 246
HuJ λ -NotI	5'-GAGTCATTCTCGACTTGC GGCCGCACCTAGGACGGTGAC CTTGGTCCC-3'	SEQ ID NO: 247
HuV λ 2/3-NotI	5'-GAGTCATTCTCGACTTGC GGCCGCACCTAGGACGGTCAG CTTGGTCCC-3'	SEQ ID NO: 248
HuJ λ 4/5-NotI	5'-GAGTCATTCTCGACTTGC GGCCGCACYTAAACGGTGAG CTGGGTCCC-3'	SEQ ID NO: 249

Tabla 5: Distribución de los diferentes productos de cadena ligera a lo largo de las 10 fracciones.

Productos de cadena ligera	Número de alelos	Número de fracciones	alelos/fracción
Vk1B/Jk1-5	19	1 y 2	9.5
Vk2/Jk1-5	9	3	9
Vk3B/Jk1-5	7	4	7
Vk4B/Jk1-5	1	5	5
Vk5/Jk1-5	1		
Vk6/Jk1-5	3		
Vλ1A/J11-3	5	6	5
Vλ1B/J11-3			
Vλ1C/J11-3			
Vλ2/J11-3	5	7	5
Vλ3A/J11-3	9	8	9
Vλ3B/J11-3			
Vλ4/J11-3	3	9	5
Vλ5/J11-3	1		
Vλ6/J11-3	1		
Vλ7/8/J11-3	3	10	6
Vλ9/J11-3	3		

Tabla 6: Cebadores de región variable de cadena pesada de IgG humana (sentido).

Nombre del cebador	Secuencia de nucleótidos del cebador	SEQ ID NO
HuVH1B/7A	5'-CAGRTGCAGCTGGTG CARTCTGG-3'	SEQ ID NO: 250
HuVH1C	5'-SAGGTCCAGCTGGTR CAGTCTGG-3'	SEQ ID NO: 251
HuVH2B	5'-SAGGTGCAGCTGGTG GAGTCTGG-3'	SEQ ID NO: 252
HuVH3B	5'-SAGGTGCAGCTGGTG GAGTCTGG-3'	SEQ ID NO: 253
HuVH3C	5'-GAGGTGCAGCTGGTG GAGWCYGG-3'	SEQ ID NO: 254
HuVH4B	5'-CAGGTGCAGCTACAG CAGTGGGG-3'	SEQ ID NO: 255
HuVH4C	5'-CAGSTGCAGCTGCAG GAGTCSGG-3'	SEQ ID NO: 256
HuVH5B	5'-GARGTGCAGCTGGTG CAGTCTGG-3'	SEQ ID NO: 257
HuVH6A	5'-CAGGTACAGCTGCAG CAGTCAGG-3'	SEQ ID NO: 258

5

Tabla 7: Cebadores de región variable de cadena pesada de IgG humana extendidos con sitios de restricción SfiI/NcoI (sentido) y cebadores de región J de cadena pesada de IgG humana extendidos con sitios de restricción XhoI/BstEII (antisentido).

Nombre del cebador	Secuencia de nucleótidos del cebador	SEQ ID NO
--------------------	--------------------------------------	-----------

HuVH1B/7A-Sfil	5'-GTCCTCGCAACTGCG GCCCAGCCGGCCATGGCC CAGRTGCAGCTGGTGCAR TCTGG-3'	SEQ ID NO: 259
HuVH1C-Sfil	5'-GTCCTCGCAACTGCG GCCCAGCCGGCCATGGCC SAGGTCCAGCTGGTRCAG TCTGG-3'	SEQ ID NO: 260
HuVH2B-Sfil	5'-GTCCTCGCAACTGCG GCCCAGCCGGCCATGGCC CAGRTCACCTTGAAGGAG TCTGG-3'	SEQ ID NO: 261
HuVH3B-Sfil	5'-GTCCTCGCAACTGCGGCC CAGCCGGCCATGGCCSAGGTG CAGCTGGTGGAGTCTGG-3'	SEQ ID NO: 262
HuVH3C-Sfil	5'-GTCCTCGCAACTGCG GCCCAGCCGGCCATGGCC GAGGTGCAGCTGGTGGAG WCYGG-3'	SEQ ID NO: 263
HuVH4B-Sfil	5'-GTCCTCGCAACTGCG GCCCAGCCGGCCATGGCC CAGGTGCAGCTACAGCAG TGGGG-3'	SEQ ID NO: 264
HuVH4C-Sfil	5'-GTCCTCGCAACTGCGGCC CAGCCGGCCATGGCCAGSTG CAGCTGCAGGAGTCSGG-3'	SEQ ID NO: 265
HuVH5B-Sfil	5'-GTCCTCGCAACTGCG GCCCAGCCGGCCATGGCC GARGTGCAGCTGGTGCAG TCTGG-3'	SEQ ID NO: 266
HuVH6A.Sfil	5'-GTCCTCGCAACTGCG GCCCAGCCGGCCATGGCC CAGGTACAGCTGCAGCAG TCAGG-3'	SEQ ID NO: 267
HuJH1/2-XhoI	5'-GAGTCATTCTCGACTCGA GACGGTGACCAGGGTGCC-3'	SEQ ID NO: 268
HuJH3-XhoI	5'-GAGTCATTCTCGACT CGAGACGGTGACCATTGT CCC-3'	SEQ ID NO: 269
HuJH4/5-XhoI	5'-GAGTCATTCTCGACT CGAGACGGTGACCAGGGT TCC-3'	SEQ ID NO: 270
HuJH6-XhoI	5'-GAGTCATTCTCGACTCGA GACGGTGACCGTGGTCCC-3'	SEQ ID NO: 271

Tabla 8: Unión de anticuerpos de fagos monocatenarios (scFv) a proteína G de virus de la rabia (cepa ERA) y a FBS según se mide mediante ELISA.

Nombre de anticuerpo de fagos	Proteína G de virus de la rabia (DO a 492 nm)	FBS (DO a 492 nm)
SC04-001	0,828	0,053
SC04-004	0,550	0,054
SC04-008	0,582	0,058

SC04-010	0,915	0,043
SC04-018	0,247	0,052
SC04-021	0,278	0,052
SC04-026	0,212	0,054
SC04-031	0,721	0,065
SC04-038	0,653	0,061
SC04-040	0,740	0,053
SC04-060	0,923	0,056
SC04-073	0,657	0,054
SC04-097	0,835	0,056
SC04-098	0,798	0,060
SC04-103	0,606	0,059
SC04-104	0,566	0,063
SC04-108	0,363	0,052
SC04-120	0,571	0,052
SC04-125	0,735	0,049
SC04-126	0,232	0,051
SC04-140	0,865	0,057
SC04-144	0,775	0,054
SC04-146	0,484	0,057
SC04-164	0,547	0,057
Control (SO57)	0,650	0,055
Control (02-007)	0,063	0,052

Tabla 9: Datos de los Fv monocatenarios que pueden unirse a proteína G de virus de la rabia.

Nombre de scFv (bib.)	SEQ ID NO de secuencia de nucl.	SEQ ID NO de secuencia de aminoácidos	HCDR3 (SEQ ID NO:)	Locus de V _H	Locus de V _L
sc04-001 (JK1994)	157	158	GLYGELFDY (SEQ ID NO: 1)	3-20 (DP32)	V13 (31 -V2- 13)
sc04-004 (WT2000)	159	160	DYLYPTTDFDY (SEQ ID NO: 2)	3-23 (DP47)	Vkl (012/02- DPK9)
sc04-008 (RAB- 03- G01)	161	162	MGFTGTDFDY (SEQ ID NO: 3)	2-70 (DP28)	V13 (3h -V2- 14)
sc04-010 (RAB- 03- G01)	163	164	DGLDLTGTTQFFG Y (SEQ ID NO:4)	3-30 (DP49)	Vkl (L11 - DPK3)
sc04-018 (RAB- 03- G01)	165	166	VSVTTGAFNI (SEQ ID NO: 5)	4-04 (DP70)	V11 (1c -V1- 16)
sc04-021 (RAB- 03- G01)	167	168	GSVLGDAFDI (SEQ ID NO: 6)	3-30 (DP49)	Vkl (L8)
sc04-026 (RAB- 03- G01)	169	170	TSNWNYLDRFDP (SEQ ID NO: 7)	5-51 (DP73)	Vkl (A 19/03 -DPK15)
sc04-031 (RAB- 03- G01)	171	172	GSVLGDAFDI (SEQ ID NO: 8)	3-30 (DP49)	Vkl (L5 - DPK5)
sc04-038 (RAB- 03- G01)	173	174	GSVLGDAFDI (SEQ ID NO: 9)	3-30 (DP49)	Vkl (L5 - DPK5)
sc04-040 (RAB- 03- G01)	175	176	GSKVGDFDY (SEQ ID NO: 10)	3-30 (DP49)	V13 (3h -V2- 14)
sc04-060 (RAB- 04- G01)	177	178	EKEKYSRRSGYSY YYYYMDV (SEQ ID NO:11)	4-59 (DP71)	Vkl (O12/02 - DPK9)
sc04-073 (RAB- 04- G01)	179	180	DGLDLTGTTQFFG Y (SEQ ID NO:12)	3-30 (DP49)	Vkl (L12)
sc04-097 (RAB- 04- G01)	181	182	TASNLGRGGMDV (SEQ ID NO: 13)	3-23 (DP47)	Vkl (L8)
sc04-098 (RAB- 04- G01)	183	184	VAVAGTHFDY (SEQ ID NO: 14)	3-30 (DP49)	Vkl (A30)
sc04-103 (RAB- 04- G01)	185	186	VAVAGESFDS (SEQ ID NO: 15)	3-30 (DP49)	Vkl (L5 - DPK5)
sc04-104 (RAB- 04- G01)	187	188	IVVVTALDAFDI (SEQ ID NO: 16)	3-30 (DP49)	Vkl (L12)
sc04-108 (RAB- 04- G01)	189	190	FMIVADDAFDI	3-30 (DP49)	Vkl (L1)

04- G01)			(SEQ ID NO: 17)		
sc04-120 (RAB-04- G01)	191	192	GGKTGEFDY (SEQ ID NO: 18)	3-30 (DP49)	Vkl (L8)
sc04-125 (RAB-04- G01)	193	194	IATAGTGFDY (SEQ ID NO: 19)	3-30 (DP49)	Vkl (L8)
sc04-126 (RAB-04- G01)	195	196	MGFTGTYTDY (SEQ ID NO: 20)	2-70 (DP28)	V13 (3h -V2-14)
sc04-140 (RAB-04- G01)	197	198	VTNPGDAFDI (SEQ ID NO: 21)	3-30 (DP49)	Vkl (L4/18a)
sc04-144 (RAB-04- G01)	199	200	GGKTGEFDY (SEQ ID NO: 22)	3-30 (DP49)	Vkl (L8)
sc04-146 (RAB-04- G01)	201	202	GGKTGEFDY (SEQ ID NO: 23)	3-30 (DP49)	VklII (L2 - DPK21)
sc04-164 (RAB-04- G01)	203	204	GSVLGDAFDI (SEQ ID NO: 24)	3-30 (DP49)	Vkl (L19 - DPK6)
SO57	205	206	ENLDNSGTYYYFS GWFD (SEQ ID NO:25)	1-69 (DP10)	V12 (2e -VI-3)
SOJB	312	313	RQHISFPWFDS (SEQ ID NO: 276)	2-05	V13 (3h -V2-14)

Tabla 10: Datos de ensayo para determinar la actividad neutralizante contra el virus de la rabia de scFv.

Nombre de scFv	Dilución de criterio de valoración del 50%	Norma de la OMS de dilución de criterio de valoración del 50% (2 UI/ml)	Potencia (UI/ml)
SC04-001	270	405	1,3
SC04-004	3645	405	18
SC04-008	>10935	405	>54
SC04-010	810	405	4
SC04-018	15	405	0,1
SC04-021	270	405	1,3
SC04-026	45	270	0,3
SC04-031	90	270	0,7
SC04-038	270	270	2
SC04-040	45	270	0,3
SC04-060	30	270	0,2
SC04-073	405	270	3
SC04-097	30	270	0,2
SC04-098	1215	270	9
SC04-103	45	270	0,3
SC04-104	135	270	1
SC04-108	135	270	1
SC04-120	810	270	6
SC04-125	405	270	3
SC04-126	10	270	0,1
SC04-140	135	270	1
SC04-144	810	270	6
SC04-146	405	270	3
SC04-164	45	270	0,3

Tabla 11A: Datos de ensayo para medir la actividad neutralizante de scFv para virus de escape E57 E57A2, E57A3 y E57B1.

Nombre de scFv	E57A2			E57A3			E57B1		
	1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*
SC04-001	10	90	0,2	10	90	0,2	30	45	1,3
SC04-004	810	90	18,0	1215	90	27,0	810	45	36,0
SC04-008	10	90	0,2	15	90	0,3	270	45	12,0
SC04-010	270	90	6,0	270	90	6,0	270	45	12,0
SC04-018	5	90	0,1	15	90	0,3	15	45	0,7
SC04-021	10	90	0,2	30	90	0,7	10	90	0,2
SC04-026	<5	90	0,0	<5	45	0,0	<5	90	0,0
SC04-031	10	90	0,2	30	90	0,7	10	90	0,2

SC04-038	90	90	2,0	90	90	2,0	45	90	1,0
SC04-040	15	90	0,3	5	90	0,1	5	90	0,1
SC04-060	5	90	0,1	5	90	0,1	<5	90	0,0
SC04-073	135	90	3,0	90	30	6,0	30	30	2,0
SC04-097	<5	90	0,0	<5	90	0,0	<5	90	0,0
SC04-098	810	90	18,0	270	30	18,0	270	30	18,0
SC04-103	<5	90	0,0	10	90	0,2	5	90	0,1
SC04-104	90	90	2,0	30	30	2,0	30	30	2,0
SC04-108	15	90	0,3	<5	90	0,0	<5	90	0,0
SC04-120	45	90	1,0	30	30	2,0	10	30	0,7
SC04-125	135	90	3,0	135	30	9,0	90	30	6,0
SC04-126	<5	90	0,0	<5	45	0,0	<5	90	0,0
SC04-140	30	45	1,3	90	30	6,0	45	90	1,0
SC04-144	270	45	12,0	270	30	18,0	135	90	3,0
SC04-146	90	45	4,0	90	30	6,0	90	90	2,0
SC04-164	15	45	0,7	30	30	2,0	15	90	0,3

1* es la dilución de criterio de valoración del 50%

2* es la norma de la OMS de dilución de criterio de valoración del 50% (2 UI/ml)

3* es la potencia (UI/ml)

5 Tabla 11 B: Data de ensayo para medir la actividad neutralizante de scFv para virus de escape E57 E57B2, E57B3 y E57C3.

Nombre de scFv	E57B2			E57B3			E57C3		
	1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*
SC04-001	30	45	1,3	90	270	0,7	5	90	0,1
SC04-004	5	45	0,2	2430	270	18,0	270	90	6,0
SC04-008	5	45	0,2	45	270	0,3	10	90	0,2
SC04-010	45	45	2,0	405	270	3,0	270	90	6,0
SC04-018	15	45	0,7	15	270	0,1	30	90	0,7
SC04-021	10	90	0,2	30	270	0,2	10	90	0,2
SC04-026	<5	45	0,0	<5	45	0,0	<5	30	0,0
SC04-031	10	90	0,2	30	270	0,2	30	90	0,7
SC04-038	30	90	0,7	90	270	0,7	90	90	2,0
SC04-040	5	90	0,1	15	135	0,2	10	90	0,2
SC04-060	<5	90	0,0	10	135	0,1	5	90	0,1
SC04-073	30	90	0,7	90	270	0,7	90	90	2,0
SC04-097	<5	90	0,0	<5	135	0,0	<5	90	0,0
SC04-098	90	90	2,0	810	270	6,0	270	90	6,0
SC04-103	<5	90	0,0	10	135	0,1	10	90	0,2
SC04-104	45	90	1,0	45	270	0,3	90	90	2,0
SC04-108	10	90	0,2	<5	135	0,0	15	90	0,3
SC04-120	15	90	0,3	45	270	0,3	30	90	0,7
SC04-125	90	90	2,0	270	270	2,0	270	90	6,0
SC04-126	<5	45	0,0	<5	45	0,0	<5	30	0,0
SC04-140	30	90	0,7	90	90	2,0	270	90	6,0
SC04-144	90	90	2,0	270	90	6,0	405	90	9,0
SC04-146	30	90	0,7	90	90	2,0	90	90	2,0
SC04-164	15	90	0,3	15	90	0,3	30	90	0,7

1* es la dilución de criterio de valoración del 50%

2* es la norma de la OMS de dilución de criterio de valoración del 50% (2 UI/ml)

3* es la potencia (UI/ml)

10

Tabla 12: Oligonucleótidos usados para la amplificación mediante PCR de genes de V_H.

Nombre y secuencia de nucleótidos	Gen de V _H	SEQ ID NO:
5H-B:	SC04-001	280

acctgtcttgaattctccatggccgaggtgcagctggtggagtctg		
5H-C: acctgtcttgaattctccatggccgaggtgcagctggtggagtctg	SC04-021 SC04-031 SC04-125 SC04-164	281
5H-C-largo: acctgtcttgaattctccatggccgaggtgcagctggtggagtctggg	SC04-010 SC04-038 SC04-040 SC04-073 SC04-098 SC04-103 SC04-104 SC04-108 SC04-120 SC04-140 SC04-144 SC04-146	282
5H-F: acctgtcttgaattctccatggccgaggtgcagctgcaggagtccggccc	SC04-018 SC04-060	283
5H-H: acctgtcttgaattctccatggccgaggtgcagctggtgcagctctg	SC04-026	284
5H-I: acctgtcttgaattctccatggccgaggtgcagctgctggagtctg	SC04-004 SC04-097	285
5H-M: acctgtcttgaattctccatggccgaggtgacctgaaggagtctg	SC04-008 SC04-126	286
sy3H-A: gcccttggtgtagcgctggagacggtcaccagggtgccctggcccc	SC04-001 SC04-004 SC04-008 SC04-010 SC04-026 SC04-040 SC04-073 SC04-098 SC04-120 SC04-125 SC04-126 SC04-144 SC04-146	287
sy3H-C: gcccttggtgtagcgctggagacggtcacggtggtgccctggcccc	SC04-097	288
sy3H-C-largo: gcccttggtgtagcgctggagacggtcacggtggtgccctggccccag acgtc	SC04-060	289
sy3H-D: gcccttggtgtagcgctggagacggtcaccatggtgccctggcccc	SC04-018 SC04-021 SC04-031 SC04-038 SC04-104 SC04-108 SC04-140 SC04-164	290
sy3H-E: gcccttggtgtagcgctggagacggtcaccagggtgccccggcccc	SC04-103	291

Tabla 13: Oligonucleótidos usados para la amplificación mediante PCR de genes de V_L.

Nombre y secuencia de nucleótidos	Gen de V _L	SEQ ID NO:
3L-B: tttcttagcgccgacgactcacctaggacggtcagcttggtc	SC04-001	292

5K-B: acctgtctcgagttttccatggctgacatccagatgaccagtc	SC04-031 SC04-060 SC04-073 SC04-098 SC04-103 SC04-104 SC04-108 SC04-164	293
5K-C: acctgtctcgagttttccatggctgacatccagatgaccagtcctccatcct ccc	SC04-004	294
5K-G: acctgtctcgagttttccatggctgacatcgatgacccagtcctcc	SC04-026	295
5K-K: acctgtctcgagttttccatggctgccatccagatgaccagtcctcc	SC04-010	296
5K-M: acctgtctcgagttttccatggctgacatccagctgaccagtc	SC04-021 SC04-097 SC04-120 SC04-125 SC04-144	297
5K-N: acctgtctcgagttttccatggctgacatccagatgactcagtc	SC04-038	298
5K-O: acctgtctcgagttttccatggctgccatccagctgaccagtc	SC04-140	299
5K-Q: acctgtctcgagttttccatggctgagatcgatgactcagtc	SC04-146	300
5L-E: acctgtctcgagttttccatggcttctcactgctgactcagccg	SC04-008	301
5L-F: acctgtctcgagttttccatggctcagtcctgctgactcagcc	SC04-018	302
5L-G: acctgtctcgagttttccatggcttctcactgctgactcagcc	SC04-040	303
	SC04-126	
sy3K-F: gctgggggcggccacggtccgcttgatctccaccttggtccc	SC04-004 SC04-010 SC04-021 SC04-031 SC04-098 SC04-104 SC04-125 SC04-140 SC04-144 SC04-164	304
sy3K-I: gctgggggcggccacggtccgcttgatctccagcctgtccc	SC04-038 SC04-097 SC04-103 SC04-108 SC04-146	305
sy3K-J: gctgggggcggccacggtccgcttgatctccagcctgtccc	SC04-026 SC04-060 SC04-073	306
sy3K-K: gctgggggcggccacggtccgcttgatctccaccttggtccc	SC04-120	307
sy3L-A: ccagcacggttaagcttcagcacggtcaccttggtccagttcc	SC04-018 SC04-126	308
sy3L-C: ccagcacggttaagcttcagcacggtcagcttggtgcctccgcc	SC04-040	309
sy3L-D: ccagcacggttaagcttcaacacggtcagctgggtccc	SC04-008	310
sy5L-A: acctgtctcgagttttccatggcttctccgagctgaccagggaccctgct g	SC04-001	311

Tabla 14: Unión de los anticuerpos monoclonales humanos CR57, CRJB y CR04-010 (10 µg/ml) a péptidos lineales del dominio extracelular de glicoproteína G de la cepa ERA del virus de la rabia.

Secuencia de aminoácidos de péptido lineal	CR57	CRJB	CR04-010
KFPIYTILDKLGPWS	71	97	1
FPIYTILDKLGPWSP	42	105	39
PIYTILDKLGPWSPI	36	89	87
IYTILDKLGPWSPID	44	97	104
YTILDKLGPWSPIDI	48	114	91
TILDKLGPWSPIDIH	76	96	88
ILDKLGPWSPIDIIH	54	104	69
LDKLGPWSPIDIHHL	55	99	107
DKLGPWSPIDIHHL	62	103	93
KLGPWSPIDIHHLSC	72	105	45
LGPWSPIDIHHLSCP	69	112	19
GPWSPIDIHHLSCPN	68	114	33
PWSPIDIHHLSCPNN	62	104	47
WSPIDIHHLSCPNNL	80	106	11
SPIDIHHLSCPNNLV	74	85	1
PIDIHHLSCPNNLVV	46	93	90
IDIHHLSCPNNLVVE	69	102	55
DIHHLSCPNNLVVED	38	96	78
IHHLSCPNNLVVEDE	37	85	113
HHLSCPNNLVVEDEG	56	76	117
HLSCPNNLVVEDEGC	65	119	111
LSCPNNLVVEDEGCT	69	117	127
SCPNNLVVEDEGCTN	83	114	91
CPNNLVVEDEGCTNL	77	97	49
PNNLVVEDEGCTNLS	78	107	97
NNLVVEDEGCTNLSG	72	99	97
NLVVEDEGCTNLSGF	75	119	55
LVVEDEGCTNLSGFS	76	103	52
VVEDEGCTNLSGFSY	73	107	91
VEDEGCTNLSGFSYM	74	103	31
EDEGCTNLSGFSYME	54	90	7
DEGCTNLSGFSYME	1	23	1
EGCTNLSGFSYME	51	114	129
GCTNLSGFSYME	55	114	118
CTNLSGFSYME	47	110	137
TNLSGFSYME	43	106	161
NLSGFSYME	61	115	170
LSGFSYME	71	132	169
SGFSYME	79	132	161
GFSYME	65	111	141
FSYME	89	112	192
SYME	65	123	152
YME	78	114	150
MEL	76	141	107
EL	87	132	76
LK	78	112	118
KV	78	118	68
VGY	77	93	1
GY	75	90	1
YLA	47	107	107
ILA	79	103	104
LA	68	130	159
AI	47	103	152
IK	68	108	138
KM	76	104	133
MG	69	99	148
NG	69	101	138
GFT	71	86	129
FT	83	125	154

TCTGVVTEAENYTNF	92	112	129
CTGVVTEAENYTNFV	76	123	150
TGVVTEAENYTNFVG	85	110	154
GVVTEAENYTNFVG Y	86	111	110
VVTEAENYTNFVG YV	87	106	114
VTEAENYTNFVG YVT	79	90	73
TEAENYTNFVG YVTT	68	84	8
EAENYTNFVG YVTTT	69	117	142
AENYTNFVG YVTTTF	66	106	110
ENYTNFVG YVTTTFK	44	112	183
NYTNFVG YVTTTFKR	49	114	174
YTNFVG YVTTTFKRK	51	104	138
TNFVG YVTTTFKRKH	71	125	165
NFVG YVTTTFKRKHF	65	107	154
FVG YVTTTFKRKHFR	70	111	152
VG YVTTTFKRKHFRP	75	113	155
GYVTTTFKRKHFRPT	70	123	160
YVTTTFKRKHFRPTP	85	106	160
VTTTFKRKHFRPTPD	79	105	119
TTTFKRKHFRPTPDA	80	108	137
TTFKRKHFRPTPDAC	74	99	110
TFKRKHFRPTPDACR	96	111	108
FKRKHFRPTPDACRA	64	92	62
KRKHFRPTPDACRAA	65	93	1
RKHFRPTPDACRAAY	64	107	99
KHFRPTPDACRAAYN	73	112	124
HFRPTPDACRAAYNW	46	113	118
FRPTPDACRAAYNWK	43	112	148
RPTPDACRAAYNWKMA	77	101	129
PTPDACRAAYNWKMA	99	125	143
TPDACRAAYNWKMAG	92	132	160
PDACRAAYNWKMAGD	61	124	147
DACRAAYNWKMAGDP	84	113	136
ACRAAYNWKMAGDPR	82	116	138
CRAAYNWKMAGDPRY	87	118	137
RAAYNWKMAGDPRYE	90	130	120
AAYNWKMAGDPRYEE	68	106	120
AYNWKMAGDPRYEES	96	94	77
YNWKMAGDPRYEESL	83	118	116
NWKMAGDPRYEESLH	58	101	69
WKMAGDPRYEESLHN	69	101	1
KMAGDPRYEESLHNP	62	102	84
MAGDPRYEESLHNPY	64	116	112
AGDPRYEESLHNPYP	40	101	125
GDPYEESLHNPYPD	36	98	123
DPRYEESLHNPYPDY	57	110	118
PRYEESLHNPYPDYR	73	115	129
RYEESLHNPYPDYRW	69	112	125
YEESLHNPYPDYRWL	58	106	120
EESLHNPYPDYRWLR	76	123	141
ESLHNPYPDYRWLRT	92	132	125
SLHNPYPDYRWLRTV	78	111	137
LHNPYPDYRWLRTVK	79	106	142
HNYPDYRWLRTVKT	86	108	146
NPYPDYRWLRTVKTT	85	102	151
PYPDYRWLRTVKTTK	65	93	103
YPDYRWLRTVKTTKE	72	97	97
PDYRWLRTVKTTKES	76	85	27
DYRWLRTVKTTKESL	54	111	105
YRWLRTVKTTKESLV	46	117	125
RWLRTVKTTKESLVI	40	110	120
WLRTVKTTKESLVII	41	104	125
LRTVKTTKESLVIIS	65	104	161

RTVKTTKESLVIISP	82	120	150
TVKTTKESLVIISPS	76	116	150
VKTTKESLVIISPSV	71	120	154
KTTKESLVIISPSVA	101	112	147
TTKESLVIISPSVAD	78	121	141
TKESLVIISPSVADL	86	112	132
KESLVIISPSVADLD	86	117	111
ESLVIISPSVADLDP	88	125	143
SLVIISPSVADLDPY	68	105	125
LVIISPSVADLDPYD	85	107	93
VIIISPSVADLDPYDR	59	98	50
IISPSVADLDPYDRS	83	125	14
ISPSVADLDPYDRSL	50	119	91
SPSVADLDPYDRSLH	59	114	118
PSVADLDPYDRSLHS	44	114	118
SVADLDPYDRSLHSR	49	106	129
VADLDPYDRSLHSRV	71	113	141
ADLDPYDRSLHSRVF	70	121	141
DLDPYDRSLHSRVFP	111	152	127
LDPYDRSLHSRVFPS	99	142	106
DPYDRSLHSRVFPSG	90	120	134
PYDRSLHSRVFPSGK	86	120	130
YDRSLHSRVFPSGKC	364	818	127
DRSLHSRVFPSGKCS	98	142	141
RSLHSRVFPSGKCSG	87	141	156
SLHSRVFPSGKCSGV	69	111	141
LHSRVFPSGKCSGVA	78	114	129
HSRVFPSGKCSGVAV	97	118	111
SRVFPSPGKCSGVAVS	100	125	24
RVFPSPGKCSGVAVSS	69	110	106
VFPSPGKCSGVAVSST	74	114	142
FPSGKCSGVAVSSTY	64	134	146
PSGKCSGVAVSSTYC	56	112	132
SGKCSGVAVSSTYCS	64	121	120
GKCSGVAVSSTYCST	92	143	145
KCSGVAVSSTYCSTN	88	130	130
CSGVAVSSTYCSTNH	110	165	143
SGVAVSSTYCSTNHD	79	110	115
GVAVSSTYCSTNHDT	79	114	108
VAVSSTYCSTNHDTY	85	114	118
AVSSTYCSTNHDTI	71	105	102
VSSTYCSTNHDTIWI	78	107	121
SSTYCSTNHDTIWM	76	107	121
STYCSTNHDTIWMPE	86	99	119
TYCSTNHDTIWMPE	96	107	74
YCSTNHDTIWMPE	47	92	29
CSTNHDTIWMPE	52	106	86
STNHDTIWMPE	60	112	107
TNHDTIWMPE	69	129	119
NHDTIWMPE	71	119	130
HDYTIWMPE	82	125	123
DYTIWMPE	93	127	123
YTIWMPE	97	132	143
TIWMPE	69	106	134
IWMPE	98	110	101
WMPENPRLGMS	88	113	120
MPENPRLGMS	105	121	143
PENPRLGMS	83	111	104
ENPRLGMS	71	118	111
NPRLGMS	90	113	138
PRLGMS	72	112	105
RLGMS	88	106	113
LGMSCDIFTNSRGK	76	110	114

GMSCDIFTNSRGKRA	54	120	101
MSCDIFTNSRGKRAS	46	110	106
SCDIFTNSRGKRASK	44	111	98
CDIFTNSRGKRASKG	42	104	117
DIFTNSRGKRASKGS	70	107	111
IFTNSRGKRASKGSE	77	125	87
FTNSRGKRASKGSET	83	111	119
TNSRGKRASKGSETC	68	108	110
NSRGKRASKGSETCG	92	100	119
SRGKRASKGSETCGF	64	93	90
RGKRASKGSETCGFV	75	104	115
GKRASKGSETCGFVD	92	124	118
KRASKGSETCGFVDE	92	106	129
RASKGSETCGFVDER	86	110	134
ASKGSETCGFVDERG	97	108	103
SKGSETCGFVDERGL	92	102	76
KGSETCGFVDERGLY	90	97	44
GSETCGFVDERGLYK	57	115	92
SETCGFVDERGLYKS	33	116	86
ETCGFVDERGLYKSL	64	120	138
TCGFVDERGLYKSLK	47	120	125
CGFVDERGLYKSLKG	72	115	120
GFVDERGLYKSLKGA	84	120	129
FVDERGLYKSLKGAC	86	121	124
VDERGLYKSLKGACK	50	108	110
DERGLYKSLKGACKL	90	119	54
ERGLYKSLKGACKLK	90	118	106
RGLYKSLKGACKLKL	90	121	121
GLYKSLKGACKLKLC	94	129	92
LYKSLKGACKLKLCG	93	136	141
YKSLKGACKLKLCGV	80	112	110
KSLKGACKLKLCGVL	129	113	110
SLKGACKLKLCGVLG	200	111	124
LKGACKLKLCGVGL	340	90	23
KGACKLKLCGVGLR	181	111	100
GACKLKLCGVGLRL	123	134	129
ACKLKLCGVGLRLM	148	117	142
CKLKLCGVGLRLMD	410	111	147
KLKLCGVGLRLMDG	273	120	114
LKLCGVGLRLMDGT	918	145	148
KLCGVGLRLMDGTW	3152	132	86
LCGVGLRLMDGTWV	83	138	129
CGVGLRLMDGTWVA	99	117	104
GVLRLMDGTWVAM	89	148	117
VLRLMDGTWVAMQ	90	141	127
LGLRLMDGTWVAMQT	102	115	97
GLRLMDGTWVAMQTS	104	138	120
LRLMDGTWVAMQTSN	103	114	118
RLMDGTWVAMQTSNE	100	113	130
LMDGTWVAMQTSNET	96	106	106
MDGTWVAMQTSNETK	97	97	110
DGTWVAMQTSNETKW	69	114	92
GTWVAMQTSNETKWC	58	113	82
TWVAMQTSNETKWCP	78	118	107
WVAMQTSNETKWCPP	50	114	116
VAMQTSNETKWCPPD	86	104	151
AMQTSNETKWCPPDQ	104	114	128
MQTSNETKWCPPDQL	104	132	125
QTSNETKWCPPDQLV	92	120	155
TSNETKWCPPDQLVN	97	111	90
SNETKWCPPDQLVNL	99	129	110
NETKWCPPDQLVNLH	90	128	107
ETKWCPPDQLVNLHD	105	120	118

TKWCPPDQLVNLHDF	85	125	125
KWCPPDQLVNLHDFR	89	113	121
WCPPDQLVNLHDFRS	101	119	99
CPPDQLVNLHDFRSD	93	137	127
PPDQLVNLHDFRSDE	107	120	56
PDQLVNLHDFRSDEI	35	106	63
DQLVNLHDFRSDEIE	54	117	97
QLVNLHDFRSDEIEH	60	113	106
LVNLHDFRSDEIEHL	47	104	100
VNLHDFRSDEIEHLV	83	129	98
NLHDFRSDEIEHLVV	83	113	110
LHDFRSDEIEHLVVE	93	115	121
HDFRSDEIEHLVVEE	69	107	150
DFRSDEIEHLVVEEL	99	103	110
FRSDEIEHLVVEELV	86	114	116
RSDEIEHLVVEELVR	100	138	104
SDEIEHLVVEELVRK	101	117	118
DEIEHLVVEELVRKR	94	123	143
EIEHLVVEELVRKRE	82	113	121
IEHLVVEELVRKREE	90	129	118
EHLVVEELVRKREEC	82	114	106
HLVVEELVRKREECL	82	123	46
LVVEELVRKREECLD	64	100	79
VVEELVRKREECLDA	62	108	97
VEELVRKREECLDAL	58	111	101
EELVRKREECLDALE	69	112	123
ELVRKREECLDALES	82	113	117
LVRKREECLDALESI	86	130	124
VRKREECLDALESIM	58	181	151
RKREECLDALESIMT	73	110	137
KREECLDALESIMTT	102	113	97
REECLDALESIMTTK	94	110	106
EECLDALESIMTTKS	82	120	133
ECLDALESIMTTKSV	91	112	125
CLDALESIMTTKSVS	101	146	155
LDALESIMTTKSVSF	97	116	152
DALESIMTTKSVSFR	104	120	188
ALESIMTTKSVSFRR	97	132	137
LESIMTTKSVSFRRRL	48	114	130
ESIMTTKSVSFRRLS	62	111	114
SIMTTKSVSFRRLSH	54	130	97
IMTTKSVSFRRLSHL	43	101	111
MTTKSVSFRRLSHLR	59	116	125
TTKSVSFRRLSHLRK	66	118	111
TKSVSFRRLSHLRKL	83	125	123
KSVSFRRLSHLRKL	108	124	129
SVSFRRLSHLRKLVP	64	123	117
VSFRRLSHLRKLVP	90	111	105
SFRRLSHLRKLVP	92	110	96
FRRLSHLRKLVP	90	108	111
RRLSHLRKLVP	92	143	118
RLSHLRKLVP	93	123	148
LSHLRKLVP	96	139	150
SHLRKLVP	113	132	132
HLRKLVP	99	111	102
LRKLVP	83	118	82
RKLVP	47	115	86
KLVP	47	114	123
LVP	54	112	139
VP	58	114	138
PG	78	113	157
GFG	78	123	320
FG	90	151	356

GKAYTIFNKTLMREAD	76	127	418
KAYT1FNKTLMREADA	101	123	554
AYTIFNKTLMREADAH	86	121	197
YTIFNKTLMREADAHY	104	147	161
TIFNKTLMREADAHYK	107	123	1405
IFNKTLMREADAHYKS	100	118	1828
FNKTLMREADAHYKSV	111	141	2736
NKTLMREADAHYKSVR	104	116	141
KTLMREADAHYKSVRT	91	98	123
TLREADAHYKSVRTW	100	114	90
LREADAHYKSVRTWN	73	107	97
READAHYKSVRTWNE	62	129	83
EADAHYKSVRTWNEI	58	97	106
ADAHYKSVRTWNEIL	56	100	100
DAHYSVRTWNEILP	59	121	112
AHYKSVRTWNEILPS	112	160	125
HYKSVRTWNEILPSK	80	130	123
YKSVRTWNEILPSKG	66	137	116
KSVRTWNEILPSKGC	115	125	114
SVRTWNEILPSKGCL	106	138	118
VRTWNEILPSKGCLR	90	124	133
RTWNEILPSKGCLRV	120	127	120
TWNEILPSKGCLRVG	97	146	127
WNEILPSKGCLRVGG	102	136	117
NEILPSKGCLRVGGGR	104	130	163
EILPSKGCLRVGGRC	104	112	128
ILPSKGCLRVGGGRCH	79	113	107
LPSKGCLRVGGGRCHP	77	119	100
PSKGCLRVGGGRCHPH	69	138	91
SKGCLRVGGGRCHPHV	72	121	103
KGCLRVGGGRCHPHVN	68	130	115
GCLRVGGGRCHPHVNG	85	125	123
CLRVGGGRCHPHVNGV	102	132	134
LRVGGGRCHPHVNGVF	104	143	133
RVGGGRCHPHVNGVFF	86	143	99
VGGGRCHPHVNGVFFN	120	136	120
GGRCHPHVNGVFFNG	86	119	119
GRCHPHVNGVFFNGI	117	113	117
RCHPHVNGVFFNGII	98	141	143
CHPHVNGVFFNGIIL	97	150	151
HPHVNGVFFNGIILG	104	138	164
PHVNGVFFNGIILGP	93	173	146
HVNGVFFNGIILGPD	97	123	114
VNGVFFNGIILGPDG	68	116	85
NGVFFNGIILGPDGN	66	117	97
GVFFNGIILGPDGNV	58	116	100
VFFNGIILGPDGNVL	55	132	108
FFNGIILGPDGNVLI	92	143	105
FNGIILGPDGNVLIP	61	139	130
NGIILGPDGNVLIPE	102	146	141
GIIIGPDGNVLIPEM	107	132	123
IILGPDGNVLIPEMQ	85	118	93
ILGPDGNVLIPEMQS	125	134	119
LGPDGNVLIPEMQSS	100	134	150
GPDGNVLIPEMQSSL	86	154	157
PDGNVLIPEMQSSLL	87	129	139
DGNVLIPEMQSSLLQ	123	134	169
GNVLIPEMQSSLLQQ	96	120	168
NVLIPEMQSSLLQQH	72	120	150
VLIPEMQSSLLQQHM	92	104	142
LIPEMQSSLLQQHME	89	111	85
IPEMQSSLLQQHMEL	89	128	129
PEMQSSLLQQHMELL	62	133	93

EMQSSLLQQHMELLE	58	129	142
MQSSLLQQHMELLES	65	113	117
QSSLLQQHMELLESS	82	114	132
SSLLQQHMELLESSV	90	128	132
SLLQQHMELLESSVI	124	163	133
LLQQHMELLESSVIP	78	111	121
LQQHMELLESSVIPL	106	134	128
QQHMELLESSVIPLV	103	134	133
QHMELESSVIPLVH	98	146	139
HMELESSVIPLVHP	110	129	134
MELLESSVIPLVHPL	90	125	152
ELLESSVIPLVHPLA	90	133	155
LLESSVIPLVHPLAD	72	117	118
LESSVIPLVHPLADP	90	128	128
ESSVIPLVHPLADPS	104	138	143
SSVIPLVHPLADPST	73	104	93
SVIPLVHPLADPSTV	72	137	107
VIPLVHPLADPSTVF	69	141	123
IPLVHPLADPSTVFK	96	156	188
PLVHPLADPSTVFKD	93	112	138
LVHPLADPSTVFKDG	164	174	188
VHPLADPSTVFKDGD	98	138	125
HPLADPSTVFKDGDE	74	141	117
PLADPSTVFKDGDEA	99	125	90
LADPSTVFKDGDEAE	68	116	113
ADPSTVFKDGDEAED	147	152	110
DPSTVFKDGDEAEDF	98	147	137
PSTVFKDGDEAEDFV	104	143	141
STVFKDGDEAEDFVE	104	120	125
TVFKDGDEAEDFVEV	107	124	96
VFKDGDEAEDFVEVH	100	106	93
FKDGDEAEDFVEVHL	65	76	119
KDGDEAEDFVEVHLP	72	93	76
DGDEAEDFVEVHLPD	85	123	91
GDEAEDFVEVHLPDV	46	124	113
DEAEDFVEVHLPDVH	68	136	123
EAEDFVEVHLPDVHN	76	117	114
AEDFVEVHLPDVHNQ	123	138	123
EDFVEVHLPDVHNQV	90	141	123
DFVEVHLPDVHNQVS	96	141	118
FVEVHLPDVHNQVSG	92	143	102
VEVHLPDVHNQVSGV	106	141	123
EVHLPDVHNQVSGVD	91	150	139
VHLPDVHNQVSGVDL	110	114	137
HLPDVHNQVSGVDLG	104	150	129
LPDVHNQVSGVDLGL	104	154	154
PDVHNQVSGVDLGLP	106	129	115
DVHNQVSGVDLGLPN	117	133	113
VHNQVSGVDLGLPNW	100	119	38
HNQVSGVDLGLPNWG	76	106	38
NQVSGVDLGLPNWGK	78	138	98
Promedio	91,9	119,5	130,9
D.E.	157,9	37,6	169,8

Tabla 15: Potencias neutralizantes de IgG anti-proteína G de virus de la rabia.

Nombre de IgG	UI/mg
CR04-001	89
CR04-004	5
CR04-008	1176
CR04-010	3000
CR04-018	1604

CR04-021	1500
CR04-026	<2
CR04-031	272
CR04-038	2330
CR04-040	3041
CR04-060	89
CR04-073	6116
CR04-097	<1
CR04-098	7317
CR04-103	3303
CR04-104	4871
CR04-108	4871
CR04-120	4938
CR04-125	4718
CR04-126	2655
CR04-140	478
CR04-144	6250
CR04-146	ND
CR04-164	4724
CR57	3800
CRJB	605

ND = no determinado

Tabla 16: Potencias neutralizantes de IgG anti-proteína G de virus de la rabia frente a virus de escape E57.

Nombre de IgG	E57A2 (UI/mg)	E57A3 (UI/mg)	E57B1 (UI/mg)	E57B2 (UI/mg)	E57B3 (UI/mg)	E57C3 (UI/mg)
CR04-008	0*	0	0	0	0	0
CR04-010	8127	1355	5418	1355	2709	4064
CR04-018	1604	0	1604	0	59	535
CR04-021	450	2	150	8	50	50
CR04-038	9437	1573	9437	1049	6291	1573
CR04-040	8209	2736	24628	1368	5473	912
CR04-073	8256	1835	11008	1835	3669	1835
CR04-098	9878	3293	9878	3293	3293	3293
CR04-103	8917	2972	17835	2972	5945	2972
CR04-104	3288	2192	6576	2192	4384	1096
CR04-108	3288	731	4384	731	2192	731
CR04-120	1111	14	741	82	247	41
CR04-125	708	39	236	79	157	79
CR04-126	88	0	18	0	18	0
CR04-144	5625	2813	11250	2813	5625	1875
CR04-164	4252	472	4252	472	945	709

* 0 indica ausencia de criterio de valoración del 50% a una dilución de 1:100 del anticuerpo

5

Tabla 17. Potencia neutralizante de CR-57 frente a virus de escape E98.

	E98-2 (UI/mg)	E98-4 (UI/mg)	E98-5 (UI/mg)	E98-6 (UI/mg)	E98-7 (UI/mg)
CR-57	2813	8438	4219	2813	8438
CR04-098	0*	0	0	0	0

* Cero indica ausencia de criterio de valoración del 50% a una dilución de 1:1000 del anticuerpo.

10 Tabla 18: Aparición de residuos de aminoácido en la región de unión mínima de CR57 dentro de virus de la rabia de genotipo 1.

Tipo natural	K	L	C	G	V	L
	K (99,6%)*	L (100%)	C (100%)	G (98,7%)	V (99,6%)	L (70,7%)
	R (0,4%)			E (0,9%)	I (0,4%)	P (26,7%)
				R (0,4%)		S (2,6%)

* Se muestra el porcentaje de aparición de cada aminoácido se muestra dentro de 229 aislados de virus de la rabia.

BIBLIOGRAFÍA

- Ameyama S, Toriumi H, Takahashi T, Shimura Y, Nakahara T, Honda Y, Mifune K, Uchiyama T and Kawai A (2003), Monoclonal antibody #3-9-16 recognizes one of the two isoforms of rabies virus matrix protein that exposes its Nterminus on the virion surface. *Microbiol. Immunol.* 47:639-651.
- Badrane H and Tordo N (2001), Host switching in *Lyssavirus* history from the Chiroptera to the Carnivora orders. *J. Virol.* 75:8096-8104.
- Benmansour A, Leblois H, Coulon P, Tuffereau C, Gaudin Y, Flamand A, and Lafay F (1991), Antigenicity of rabies virus glycoprotein. *J. Virol.* 65:4198-4203.
- Bunschoten H, Gore M, Claassen IJ, Uytdehaag FG, Dietzschold B, Wunner WH, and Osterhaus AD (1989), Characterization of a new virus-neutralizing epitope that denotes a sequential determinant on the rabies virus glycoprotein. *J. Gen. Virol.* 70 (Pt 2):291-8.
- Champion JM, Kean RB, Rupprecht CE, Notkins AL, Koprowski H, Dietzschold B, and Hooper DC (2000), The development of monoclonal human rabies virus-neutralizing antibodies as a substitute for pooled human immune globulin in the prophylactic treatment of rabies virus exposure. *J. Immunol. Methods* 235:81-90.
- Chou TC and Talalay P (1984), Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv. Enzyme Regul.* 22:27-55.
- Coulon P, Ternaux JP, Flamand A, and Tuffereau C (1998), An avirulent mutant of rabies virus is unable to infect motoneurons in vivo and in vitro. *J. Virol.* 72:273-278.
- De Kruif J, Terstappen L, Boel E and Logtenberg T (1995a), Rapid selection of cell subpopulation-specific human monoclonal antibodies from a synthetic phage antibody library. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:3938.
- De Kruif J, Boel E and Logtenberg T (1995b), Selection and application of human single-chain Fv antibody fragments from a semi-synthetic phage antibody display library with designed CDR3 regions. *J. Mol. Biol.* 248:97-105.
- Dietzschold B, Wunner WH, Wiktor TJ, Lopes AD, Lafon M, Smith CL, and Koprowski H (1983), Characterization of an antigenic determinant of the glycoprotein that correlates with pathogenicity of rabies virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80:70-74. Dietzschold B, Gore M, Casali P, Ueki Y, Rupprecht CE, Notkins AL, and Koprowski H (1990), Biological characterization of human monoclonal antibodies to rabies virus. *J. Virol.* 64:3087-3090.
- Hanlon CA, DeMattos CA, DeMattos CC, Niezgodka M, Hooper DC, Koprowski H, Notkins A, and Rupprecht CE (2001), Experimental utility of rabies virus neutralizing human monoclonal antibodies in post-exposure prophylaxis. *Vaccine* 19:3834-3842.
- Jones D, Kroos N, Anema R, van Montfort B, Vooyas A, van der Kraats S, van der Helm E, Smits S, Schouten J, Brouwer K, Lagerwerf F, van Berkel P, Opstelten DJ, Logtenberg T and Bout A (2003), High-level expression of recombinant IgG in the human cell line PER.C6. *Biotechnol. Prog.* 19:163-168.
- Lafon M, Wiktor TJ, and Macfarlan RI (1983), Antigenic sites on the CVS rabies virus glycoprotein: analysis with monoclonal antibodies. *J. Gen. Virol.* 64 (Pt 4):843-851.
- Luo TR, Minamoto N, Ito H, Goto H, Hiraga S, Ito N, Sugiyama M, and Kinjo T (1997), A virus-neutralizing epitope on the glycoprotein of rabies virus that contains Trp251 is a linear epitope. *Virus Res.* 51:35-41.
- Madhusudana SN, Shamsundar R and Seetharaman S (2004), In vitro inactivation of the rabies virus by ascorbic acid. *Int. J. Infect. Dis.* 8:21-25.
- Ni Y, Tominaga Y, Honda Y, Morimoto K, Sakamoto S, and Kawai A (1995), Mapping and characterization of a sequential epitope on the rabies virus glycoprotein which is recognized by a neutralizing monoclonal antibody, RG719. *Microbiol. Immunol.* 39:693-702.
- Prehaud C, Coulon P, LaFay F, Thiers C, and Flamand A (1988), Antigenic site II of the rabies virus glycoprotein: structure and role in viral virulence. *J. Virol.* 62:1-7.
- Schumacher CL, Dietzschold B, Ertl HC, Niu HS, Rupprecht CE, and Koprowski H (1989), Use of mouse anti-rabies monoclonal antibodies in postexposure treatment of rabies. *J. Clin. Invest.* 84:971-975.
- Seif I, Coulon P, Rollin E, and Flamand A (1985) Rabies virulence: effect on pathogenicity and sequence characterization of rabies virus mutations affecting antigenic site III of the glycoprotein. *J. Virol.* 53:926-934.

Slootstra JW, Puijk WC, Ligtoet GJ, Langeveld JP, Melen RH 1996. Structural aspects of antibody-antigen interaction revealed through small random peptide libraries. *Mol. Divers.* 1:87-96.

Tordo N (1996), Characteristics and molecular biology of rabies virus. In Meslin F-X, Kaplan MM, Koprowski H, editors. *Laboratory Techniques in rabies*, 4th edition Geneva, Switzerland: World Health Organization.

- 5 White LA and Chappell WA (1982), Inactivation of rabies virus in reagents used for the fluorescent rabies antibody test. *J. Clin. Microbiol.* 16:253-256.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Crucell Holland B.V.

Bakker, Alexander B.H.

Marissen, Willem E.

Kramer, Robert A.

De Kruif, Cornelis A.

<120> Moléculas de unión humanas que pueden neutralizar el virus de la rabia y usos de las mismas

<130> 0110 WO 00 ORD

<160> 337

<170> Patent In versión 3.1

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-001

<400> 1

Gly Leu Tyr Gly Glu Leu Phe Asp Tyr
1 5

<210> 2

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-004

<400> 2

Asp Tyr Leu Tyr Pro Thr Thr Asp Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-008

<400> 3

Met Gly Phe Thr Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-010

<400> 4

Asp Gly Leu Asp Leu Thr Gly Thr Ile Gln Pro Phe Gly Tyr
1 5 10

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-018

<400> 5

Val Ser Val Thr Thr Gly Ala Phe Asn Ile
1 5 10

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-021

<400> 6

Gly Ser Val Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-026

<400> 7

Thr Ser Asn Trp Asn Tyr Leu Asp Arg Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-031

<400> 8

Gly Ser Val Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-038

<400> 9

Gly Ser Val Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-040

<400> 10

Gly Ser Lys Val Gly Asp Phe Asp Tyr
1 5

<210> 11

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-060

<400> 11

Glu Lys Glu Lys Tyr Ser Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Met Asp Val
20

<210> 12

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-073

<400> 12

Asp Gly Leu Asp Leu Thr Gly Thr Ile Gln Pro Phe Gly Tyr
1 5 10

<210> 13

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-097

<400> 13

Thr Ala Ser Asn Leu Gly Arg Gly Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-098

<400> 14

Val Ala Val Ala Gly Thr His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-103

<400> 15

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

<210> 16

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-104

<400> 16

Ile Val Val Val Thr Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-108

<400> 17

Phe Met Ile Val Ala Asp Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-120

<400> 18

Gly Gly Lys Thr Gly Glu Phe Asp Tyr
1 5

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-125

<400> 19

Ile Ala Thr Ala Gly Thr Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-126

<400> 20

Met Gly Phe Thr Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-140

<400> 21

Val Thr Asn Pro Gly Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-144

<400> 22

Gly Gly Lys Thr Gly Glu Phe Asp Tyr
1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-146

<400> 23

Gly Gly Lys Thr Gly Glu Phe Asp Tyr
1 5

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SC04-164

<400> 24

Gly Ser Val Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 25

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de SO57

<400> 25

Glu Asn Leu Asp Asn Ser Gly Thr Tyr Tyr Tyr Phe Ser Gly Trp Phe
1 5 10 15

Asp Pro

<210> 26

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-001

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20

25

30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Gly Leu Tyr Gly Glu Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 27

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-004

<400> 27

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Gly Thr Leu Val Thr Val
115

<210> 28

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-008

<400> 28

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr 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 Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys 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 Met Gly Phe Thr Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-010

<400> 29

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

<210> 30

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-018

<400> 30

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gly

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ser Val Thr Thr Gly Ala Phe Asn Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 31

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-021

<400> 31

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Lys 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 Gly Ser Val Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-026

<400> 32

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Pro Tyr Ser
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Phe Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Pro Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Ser Asn Trp Asn Tyr Leu Asp Arg Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 33

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-031

<400> 33

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1          5          10          15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20          25          30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35          40          45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Gly Ser Val Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100         105         110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

```

<210> 34

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-038

<400> 34

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

<210> 35

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-040

<400> 35

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

<210> 36

<211> 128

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-060

<400> 36

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Ala Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asp Gly Ser Ile Ser Ser Phe
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Glu Ile Gln Asp Thr Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Thr Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Lys Glu Lys Tyr Ser Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Tyr Tyr
 100 105 110
 Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 37

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-073

<400> 37

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Ala Gln Pro Gly Arg
1          5          10          15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
          20          25          30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45

Ala Asp Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys 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 Asp Gly Leu Asp Leu Thr Gly Thr Ile Gln Pro Phe Gly Tyr
          100          105          110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

<210> 38

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-097

<400> 38

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

<210> 39

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-098

<400> 39

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

35 40 45

Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Phe 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 Val Ala Val Ala Gly Thr His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 40

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-103

<400> 40

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asp Lys 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 Val Ala Val Ala Gly Glu Ser Phe Asp Ser Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 41

$\langle 211 \rangle$ 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-104

<400> 41

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 . 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Val Lys Asp 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 Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ile Val Val Val Thr Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 42

$\langle 211 \rangle$ 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-108

<400> 42

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

<210> 43

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-120

<400> 43

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

<210> 44

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-125

<400> 44

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys 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 Ile Ala Thr Ala Gly Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 45

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-126

<400> 45

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

<210> 46

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-140

<400> 46

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ala 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 Val Thr Asn Pro Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 47

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-144

<400> 47

Gln Val Gln Leu Gln Glu Leu Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Glu
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 Gly Gly Lys Thr Gly Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 48

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-146

<400> 48

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Glu
50 55 60

Glu 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 Gly Gly Lys Thr Gly Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 49

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-164

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Lys 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 Gly Ser Val Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 50

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-001

<400> 50

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 51

<211> 103

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-004

<400> 51

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
1 5 10 15

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
20 25 30

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
35 40 45

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
50 55 60

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln
85 90 95

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100

<210> 52

<211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-008

<400> 52

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

Thr Ala Ser Val Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Asn Asp His

85

90

95

Leu Tyr Val Phe Gly Pro Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 53

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-010

<400> 53

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

<210> 54

<211> 110

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>Región variable de cadena ligera de SC04-018

<400>54

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Leu Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Asp Thr Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val His Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile His Asn Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ala Ala Trp Asp Asp Asn Leu
85 90 95

Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 55

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-021

<400> 55

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Phe Cys Leu Gln His His Asp Tyr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 56

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-026

<400> 56

Asp Val 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 Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly His Asp Tyr Leu Asp Trp Tyr Val Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Pro Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asp Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 57

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-031

<400> 57

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Ala Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-038

<400> 58

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Gly Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg 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 Ala Asn Ser Phe Pro Pro
85 90 95

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

<210> 59

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-040

<400> 59

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val
20 25 30

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Asp Ser Ser Asp Leu
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-060

<400> 60

```

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 Gly Ile Ser Thr Tyr
      20      25      30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
      35      40      45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50      55      60

Ser Glu 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 Ser Phe Thr Thr Pro Arg
      85      90      95

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

```

<210> 61

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-073

<400> 61

```

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15

```

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser His Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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 Asp Tyr Asn Tyr Pro Arg
85 90 95

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

<210> 62

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-097

<400> 62

Asp Ile Gln Leu 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 Gly Ile Ser Ser His
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Ile
85 90 95

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

<210> 63

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-098

<400> 63

```

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 Gly Ile Arg Asn Asp
          20           25           30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
          35           40           45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Leu Asn Ser Tyr Pro Pro
          85           90           95

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

```

<210> 64

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-103

<400> 64

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln 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 Ala Asp Ser Phe Pro Ile
85 90 95

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

<210> 65

<211> 109

,

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-104

<400> 65

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Leu Gly His Trp
20 25 30

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

Leu Ile Ser Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe
50 55 60

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

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr His Glu Tyr
85 90 95

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

<210> 66

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-108

<400> 66

Asp Ile Gln Leu 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 Gly Ile Ser Ser His
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Glu Ser Ala 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 Tyr Tyr Ser Tyr Pro Ile
85 90 95

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

<210> 67

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-120

<400> 67

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 68

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-125

<400> 68

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

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

<210> 69

<211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-126

<400> 69

Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Pro	Gly	Lys
1				5					10					15	
Thr	Ala	Arg	Ile	Thr	Cys	Gly	Gly	Asn	Asn	Ile	Gly	Ser	Lys	Ser	Val
			20					25					30		
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr
		35					40					45			
Tyr	Asp	Ser	Asp	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55					60				
Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Gly
65					70					75				80	
Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Val	Trp	Asp	Ser	Ser	Ser	Asp	His
				85					90					95	
Pro	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu			
			100					105							

<210> 70

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-140

<400> 70

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 Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 71

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-144

<400> 71

Asp Ile Gln Leu 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 Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Gly Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 72

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-146

<400> 72

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Ala Thr Leu Phe Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Tyr Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Arg Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Asp Gly
50 55 60

Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Pro Ile
85 90 95

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

<210> 73

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-164

<400> 73

```

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10           15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
      20           25           30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
      35           40           45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Ala Asn Ser Phe Pro Leu
      85           90           95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
      100          105

```

<210> 74

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-001

<400> 74

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct      120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggtag cacaggttat      180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat      240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aaagggcctt      300
tatgggggagc tttttgacta ctggggccaa ggtaccctgg tcaccgtctc g      351

```

<210> 75

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-004

<400> 75

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagc aactactgga tgaactgggt ccgccaggcg	120
cccgggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac	180
gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc caaagactac	300
ctctacccca ccaccgactt cgattactgg ggccagggca ccctggtgac cgtg	354

<210> 76

<211> 360

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-008

<400> 76

caggtcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg	60
acctgcacct tctctgggtt ctcaactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt	120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcacgcattg attgggatga tgataaatac	180
tacagcacat ctctgaagac caggctcacc atctccaagg acacctccaa aaaccagggtg	240
gtccttaciaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca cgtattactg tgcacggatg	300
ggtttcactg gaacctactt tgactactgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcgagc	360

<210> 77

<211> 369

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-010

<400> 77

cagggtgcagc tgggtgcagtc tgggggagac ttggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagat atatcatatg atggaagtaa taaatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagatggg	300
ctggatttaa ctggaacgat tcagccattt ggctactggg gccagggaac cctggtcacc	360
gtctcgagc	369

<210> 78

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-018

<400> 78

gagggtgcagc tgggtggagtc tggcccagga ctggtgaggc cttcggggac cctgtccctc	60
acctgcgctg tctctgggtg etccatcagc agtagtaact ggtggagttg ggtccgccag	120
ccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggag caccaactac	180
aaccgcgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagttctcc	240
ctgaagctga gctctgtgac cgccgaggac acggcgtgt attactgtgc gagagtttct	300

gtgactacgg gtgcttttaa tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcgagc	357
--	-----

<210> 79

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-021

<400> 79

gagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtag taaatattat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagggtcc	300
gtcctcggtg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcgagc	357

<210> 80

<211> 363

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-026

<400> 80

gaggtgcagc tgggtggagtc tggagcagag gtgaagaagc cgggggaatc tctgaagatc	60
tcctgtgaagg gttctggata caactttccc tactcctgga tcgcctgggt gcgccagatg	120
cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctttcctg gtgactctga caccagatat	180
agtccgccct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca actccaaaag caccgcctac	240
ctgcagtgga gtagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gcggacctcg	300
aactggaact atttggaccg gttcgacccc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcg	360
agc	363

<210> 81

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-031

<400> 81

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggcc	300
gtcctcggtg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcgagc	357

<210> 82

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-038

<400> 82

cagggtgcagc tgggtgcaatc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtag taaatattat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagggctc	300
gtcctcggtg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcgagc	357

<210> 83

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-040

<400> 83

cagggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcggt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaact atattctatg atggaagtta taaagactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggcagt	300
aaggtaggcg actttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc gagc	354

<210> 84

<211> 384

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-060

<400> 84

cagggtgcagc tgggtggagtc tggcccagga ctggtgaagg cttcggagac cctgtccctc	60
acttgacagg tctctgatgg ctccatcagt agtttctact ggagctggat ccggcagccc	120
cccgggaagg gactggagtg ggttggggaa atccaggaca ctgggaggac caattacaac	180
ccctccctca agagtcgagt cactatatca ctagacacgt ccaagaacca gttctccctg	240
acgttgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gcogtgtatt actgcbgag agagaaggag	300
aaatactctg atagaagcgg ttattcgtac tactactatt acatggacgt ctggggcaaa	360
gggaccacgg tcaccgtctc gagc	384

<210> 85

<211> 369

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-073

<400> 85

cagggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtggcccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagat atatcatatg atggaagtaa taaatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagatggg	300
ctggatttaa ctggaacgat tcagccattt ggctactggg gccagggcac cctggtcacc	360
gtctcgagc	369

<210> 86

<211> 369

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-097

<400> 86

cagggtgcagc tgggtgcagtc tgggggagac ttgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagat atatcatatg atggaagtaa taaatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagatggg	300
ctggatttaa ctggaacgat tcagccattt ggctactggg gccagggcac cctggtcacc	360
gtctcgagc	369

<210> 87

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-098

<400> 87

gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ggggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
---	-----------

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggctgtt atattatatg atggaagtga taaattctat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagtagca	300
gtggctggta cgcactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc	357

<210> 88

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-103

<400> 88

cagggtgcagc tgcaggagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattatatg atggaagtga taaatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagtcgct	300
gtggctgggg aaagctttga ctctggggc cggggcaccc tggtcaccgt ctcgagc	357

<210> 89

<211> 363

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-104

<400> 89

cagggtgcagc tgcaggagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaact atatcatatg atggaaatgt taaagactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag aactgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagt	300
gtggtgaccg ccctcgatgc ttttgatata tggggccaag ggacaatggt caccgtctcg	360
agc	363

<210> 90

<211> 360

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-108

<400> 90

gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattatatg atggaagtga taagttctat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagga cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaatttatg	300
atagtagcag atgatgcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcgagc	360

<210> 91

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-120

<400> 91

gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaact atatcatatg atggaagtat taaagactat	180
gcagactccg agaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagggggg	300
aagactggag agtttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc gage	354

<210> 92

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-125

<400> 92

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtga taaatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctctat	240
ctgcaaatga acagcttgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaagatagca	300
acagctggta ccgggtttga ctactggggc cagggaacco tggtcaccgt ctcgagc	357

<210> 93

<211> 360

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-126

<400> 93

caggtcacct tgaaggagtc tgggtccacg ctggtgaacc ccacacagac cctcacgttg	60
acctgcacct tctctgggtt ctcgctcagc actggtggag tgggtgtggg ctggttccgt	120
cagccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacgcattg attgggatga tgataaatac	180
tacagcacat ctctgaagac caggctcacc atctccaagg acacctcaa aatccagggtg	240
gtccttacia tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca cgtattactg tgcacggatg	300
ggtttctactg gaacctactt tgactactgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcgagc	360

<210> 94

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-140

<400> 94

cagatgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattatatg atggaagtaa taaatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cgcgttgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaggtgacc	300
aaccccgag atgcttttga tatctggggc caagggacca tggtcaccgt ctcgagc	357

<210> 95

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-144

<400> 95

caggtgcagc tgcaggagtt ggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcggt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccgggcaagg ggctggagtg ggtggcaact atatcatatg atggaagtat taaagactat	180
gcagactccg agaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagggggg	300
aagactggag agtttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc gagg	354

<210> 96

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-146

<400> 96

gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccgggcaagg ggctggagtg ggtggcaact atatcatatg atggaagtat taaagactat	180
gcagactccg aggagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagggggg	300
aagactggag agtttgacta ctggggccag ggcaccctgg tcaccgtctc gagg	354

<210> 97

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de SC04-164

<400> 97

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcag taaatactac	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaataa acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagggctc	300
gtcctcgggtg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcgagc	357

<210> 98

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-001

<400> 98

tcgtctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc	60
acatgccaaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga	120
caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat ccagaccga	180

ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa	240
gatgaggctg actattactg taactcccg gacagcagtg gtaaccatgt ggtattcggc	300
ggagggacca agctgaccgt ccta	324

<210> 99

<211> 309

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-004

<400> 99

accagtcctc catcctccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcacat cacttgccgg	60
gcaagtcaga gcattagcag ctacttaaatt tggatcagc agaaaccagg gaaagcccct	120
aagctcctga tctatgctgc atccagtttg caaagtgggg tcccatcaag gttcagtggc	180
agtggatctg ggacagattt cactctcacc atcagcagtc tgcaacctga agattttgca	240
acttactact gtcaacagag ttacagtacc cctccaacgt tcggccaagg gaccaagggtg	300
gagatcaaaa	309

<210> 100

<211> 327

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-008

<400> 100

caggetgtgc tgactcagcc gtcctcggcg tcagtggccc caggagagac ggccagcggt	60
acctgtgggg gagacaacat tgggagtaag agtgtgcact ggtaccaaaa gaagccaggc	120
cagggccctg tgctggctcg ctttgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga	180
ttctctgggt ccacctctgg gaacacggcc gccctgacca tcagcagggt cgaagccggg	240
gatgaggccg actattactg tcagggtgtg gatagtagta atgatcatct ttatgtcttc	300
ggaccggga ccagctcac cgtttta	327

<210> 101

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-010

<400> 101

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt taaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt accctcggac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggagatcaa a	321

<210> 102

<211> 330

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-018

<400> 102

cagcctgtgc tgactcagcc cctctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc	60
tcttgttctg gagacacctc caacatcgga agtaatactg tacactggta ccagcgcctc	120
ccaggaacgg cccccaact cctcatccat aataataatc agcggccctc aggggtccct	180
gaccggttot ctggcgccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag	240
tctgaggatg aggctgatta tttctgtgca gcatgggatg acaacctgaa tggttatgtc	300
ttcggaaactg ggaccaaggt caccgtccta	330

<210> 103

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-021

<400> 103

gacatccaga tgaccagtc tccattctcc ctgtctgctt ctgtcggaga cagagttacc	60
atcacttgcc gggccagtca gggcattggc agttccttag cctggtatca gcaaaaacca	120
gggaaagccc ctaaaactcct gatctacgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttattt ctgtctgcag catcatgatt acccgctcac tttcggcgga	300
gggaccaagc tggagatcaa a	321

<210> 104

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-026

<400> 104

gatgttggtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc	60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gacatgatta cttggattgg	120
taogtgcaga agccagggca gtctccacag cccctgatct atttgggttc tgatcggggc	180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cacattttac actgaatata	240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaatctct acaaactcct	300
tggacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa	336

<210> 105

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-031

<400> 105

gacatccaga tgacccagtc tccatctttc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgtc gggcgagtca ggggtattagc agttggtag cctgggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccactcac ttcggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa a	321

<210> 106

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-038

<400> 106

gacatccagt tgactcagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgtc gggcgagtca ggggtattagc ggctggtag cctgggtatca gcagaaacca	120
gagaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaacgtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccccccac ctcggccaa	300
gggacacgac tggagattaa a	321

<210> 107

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-040

<400> 107

cagcctgtgc tgactcagcc cccctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt	60
tcctgtgggg gagacaacat tggaactaat actgtgcagt ggtaccagca gaagccaggc	120
caggcccctg tcctggctgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga	180

ttctctggct ccaactctgg ggacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg	240
gatgaggccg attattactg tcagggtgtgg gatgacagta gtgatctggg ggtattcggc	300
ggagggacca aggtcaccgt ccta	324

<210> 108

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-060

<400> 108

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc acctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaacctcct gatctacggg gcatctaat tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtgaatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctacaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag agtttacta cccctcgac gttcggccaa	300
gggaccaagc tggagatcaa a	321

<210> 109

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-073

<400> 109

gacatccagt tgacccagtc gccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggccagtca cagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatctagtt tagaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt accctcggac gttcggccaa	300
gggaccaagc tggagatcaa a	321

<210> 110

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-097

<400> 110

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt taaaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt accctcggac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggagatcaa a	321

<210> 111

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-098

<400> 111

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcccac tttcggcgga	300
gggaccaagg tggaaatcaa a	321

<210> 112

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-103

<400> 112

gacatccagt tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgtc gggcgagtca ggggtattag agctggtag cctggatatca gcagaagcca	120
gggaaagccc ctagggtccct gatctatgat gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac tttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctgacagtt tcccgatcac cttcggccaa	300
gggacacgac tggagattaa a	321

<210> 113

<211> 327

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-104

<400> 113

gacatccagt tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggccagtca gattcttggt cactggttgc ccttgtcctg gtatcagcag	120
aaaccaggta aagcccoctaa actcctgata tctaaggcgt ctagttaga aagtggagtc	180
ccaccaaggt tcagcggcag tggatctggg tcagatttca ctctcaccat cagcagcctg	240
cagcccgatg attttgcaac ttattactgc ctccaatata atgagtaccc gctcaccttc	300
ggcggaggga ccaagctgga gatcaaa	327

<210> 114

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-108

<400> 114

gacatccagt tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc agtcatttag tctggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtgaatc tgcgacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caactatta ctgccaacag tattacagtt accctatcac cttcggccaa	300
gggacacgac tggagattaa a	321

<210> 115

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-120

<400> 115

gacatccagt tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggccagtca gggcattaac agttatttag cctgggtatca gcaagaacca	120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accccttcac tttcggccct	300
gggaccaaaag tggatatcaa a	321

<210> 116

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-125

<400> 116

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccacagcag cctgcagcct	240
gatgattttg caacttatta ctgtcaacaa cttaacagtt acccactcac tttcggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa a	321

<210> 117

<211> 327

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-126

<400> 117

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt	60
acctgtgggg gaaacaacat tggaaagtaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc	120
caggccccctg tgctggatcat ctattatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga	180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg	240
gatgaggctg actattactg tcagggtgtgg gatagtagta gtgatcatcc ctatgtcttc	300
ggaactggga ccaagctgac cgtccta	327

<210> 118

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-140

<400> 118

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc    60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca    120
gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca    180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct    240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgctcac tttcggcgga    300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                           321

```

<210> 119

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-144

<400> 119

```

gacatccagt tgacgcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc    60
atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca    120
gggaaaggcc ctaagctcct gatctatgct gcattcactt tacaaagtgg ggtcccatca    180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcagtctca ccatcagtag cctgcagcct    240
gaagatttag caacttatta ctgccaacag tatgatagtt accctctcac tttcggcgga    300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                           321

```

<210> 120

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-146

<400> 120

gatgttgtga tgactcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagcgccaca	60
ctcttctgca gggccagtga gagtgtttat agcaacttgg cctggatatca gcacaaacct	120
ggccgggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc	180
aggttcgatg gcaactgggtc tgggacagac ttcacactca ccatcagcag cctgcagtct	240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa tataatgact ggccgatcac cttcggccaa	300
gggacacgac tggagattaa a	321

<210> 121

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de SC04-164

<400> 121

gacatccagt tgaccagtc tccatcttct gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agctggtag cctggatatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtcac tttcggcgga	300
gggaccaaag tggatatcaa a	321

<210> 122

<211> 2107

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de CR57

<220>

<221> Intrón

<222> (382)..(508)

<223>

<220>

<221> Intrón

<222> (803)..(1193)

<223>

<220>

<221> Intrón

<222> (1239)..(1356)

<223>

<220>

<221> Intrón

<222> (1687)..(1783)

<223>

<400> 122

cagggtgcagc	tggtgcagag	cggagccgag	gtgaagaagc	ccggcagcag	cgtgaagggtg	60
agctgcaagg	ccagcggcgg	caccttcaac	aggtacaccg	tgaactgggt	gagacaggcc	120
ccaggccagg	gcctggagtg	gatgggcggc	atcatcccta	tcttcggcac	cgccaactac	180
gccagagat	tccagggcag	gctcaccatc	accgccgacg	agagcaccag	caccgcctac	240
atggagctga	gcagcctgag	aagcgatgac	accgccgtgt	acttctgcgc	cagggagaac	300
ctggataaca	gcggcaccta	ctactacttc	agcggctggg	tcgaccctg	gggccagggc	360
accctggtga	ccgtgagctc	aggtgagtgc	ggccgcgagc	ccagacactg	gacgctgaac	420
ctcgcggaca	gttaagaacc	caggggcctc	tgccgcctgg	gccagctct	gtccacacc	480
gcggtcacat	ggcaccacct	ctcttgacgc	ctccaccaag	ggcccatcgg	tcttccccct	540
ggcaccctcc	tccaagagca	cctctggggg	cacagcggcc	ctgggctgcc	tggtcaagga	600
ctacttcccc	gaaccgggtga	cgggtgtcgtg	gaactcaggc	gccctgacca	gcggcgtgca	660
caccttcccc	gctgtcctac	agtctcagg	actctactcc	ctcagcagcg	tggtgaccgt	720
gccctccagc	agcttgggca	cccagaccta	catctgcaac	gtgaatcaca	agcccagcaa	780
caccaagggtg	gacaagagag	ttggtgagag	gccagcacag	ggaggagggg	tgtctgctgg	840
aagccagggt	cagcgtcctc	gcctggacgc	atcccggtta	tgcagtccca	gtccagggca	900
gcaaggcagg	ccccgtctgc	ctcttcaccc	ggaggcctct	gcccgcacca	ctcatgetca	960
gggagagggg	cttctggctt	tttccccagg	ctctgggcag	gcacaggcta	ggtgcccta	1020
accagggccc	tgacacaaaa	ggggcagggtg	ctgggctcag	acctgccaag	agccatatcc	1080
gggaggagccc	tgccctgac	ctaagccac	cccaaaggcc	aaactctcca	ctccctcagc	1140
tcggacacct	tctctcctcc	cagattccag	taactcccaa	tcttctctct	gcagagccca	1200
aatcttgtga	caaaactcac	acatgcccac	cgtgcccagg	taagccagcc	caggcctcgc	1260
cctccagctc	aaggcgggac	aggtgcccta	gagtagcctg	catccaggga	caggccccag	1320
ccgggtgctg	acacgtccac	ctccatctct	tcctcagcac	ctgaactcct	ggggggaccg	1380
tcagtcttcc	tcttcccccc	aaaacccaag	gacaccctca	tgatctcccg	gaccctgag	1440
gtcacatgcg	tggtggtgga	cgtgagccac	gaagaccctg	aggtcaagtt	caactggtac	1500

```

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1560
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1620
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1680
gccaaagggtg ggacccgtgg ggtgcgaggg ccacatggac agaggccggc tcggcccacc 1740
ctctgccctg agagtgaccg ctgtaccaac ctctgtccct acagggcagc cccgagaacc 1800
acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac 1860
ctgcctggtc aaaggttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca 1920
gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttctc 1980
ctatagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaaagtct tctcatgctc 2040
cgtgatgcat gaggtctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg 2100
taaatga 2107

```

<210> 123

<211> 457

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de CR57

<400> 123

```

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 Gly Thr Phe Asn Arg Tyr
20           25           30

```

```

Thr Val Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35           40           45

```

```

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50           55           60

```

```

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

```

```

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

```

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 124

<211> 859

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera de CR57

<220>

<221> Intrón

<222> (337)..(538)

<223>

<400> 124

cagagcgccc tcacccagcc cagaagcgtg agcggcagcc ctggccagag cgtgaccatc	60
agctgcaccg gcaccagcag cgacatcggc ggctacaact tcgtgagctg gtatcagcag	120
caccccgcca agggccctaa gtcctatgatc tacgacgcca ccaagagacc cagcggcgtg	180
cccgcagat tcagcggcag caagagcggc aacaccgcca gcctcaccat cagcggactg	240

caggccgagg acgaggccga ctactactgc tgcagctacg ccggcgacta cacccttggc 300
 gtggtgttcg gcggaggcac caagcttacc gtcctaggta agtgacttt gcggccgcta 360
 ggaagaaact caaaacatca agattttaaa tacgcttctt ggtctccttg ctataattat 420
 ctgggataag catgctgttt tctgtctgtc cctaacatgc cctgtgatta tccgcaaaca 480
 acacacccaa gggcagaact ttgttactta aacaccatcc tgtttgcttc tttcctcagg 540
 acagcccaag gctgcaccat ctgtgaccct gttccccccc tcctccgagg agctgcaggc 600
 caacaaggcc accctggtgt gcctcatcag cgacttctac cctggcgccg tgaccgtggc 660
 ctggaaggcc gacagcagcc ccgtgaaggc cggcgtggag accaccaccc ccagcaagca 720
 gagcaacaac aagtacgccg ccagcagcta cctgagcctc acccccgagc agtggaagag 780
 ccaccggagc tacagctgcc aggtgaccca cgagggcagc accgtggaga agaccgtggc 840
 cccaccgag tgcagctag 859

<210> 125

<211> 218

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera de CR57

<400> 125

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
 20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Ala Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Asp
 85 90 95

Tyr Thr Pro Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
115 120 125

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
130 135 140

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145 150 155 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
165 170 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
180 185 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
195 200 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 126

<211> 2089

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de CRJB

<400> 126

cagatcaccc tgaaggagac cggccccacc ctggtgaagc ccaccagac cctcacctc	60
acctgcacct tcagcggctt cagcctgagc accagcggcg tgggcgtggg ctggatcaga	120
cagccccctg gcaaggccct ggagtgggtg accctcatct actgggacga cgacaagaga	180
tacagcccca gcctggagaa cagggtgacc atccggaagg acaccagcaa gaaccaggtg	240
gccctcacca tgaccaacat ggacccccctg gataccggca cctactactg cgcccacagg	300
cagcacatca gcagcttccc ctggttcgac agctggggcc agggcacact ggtgaccgtg	360
agctcaggtg agtgcggccg cgagcccaga cactggacgc tgaacctcgc ggacagttaa	420
gaaccagggt gcctctgcgc cctgggcca gctctgtccc acaccgcggt cacatggcac	480

```

cacctctctt gcagcctcca ccaagggccc atcgggtcttc cccctggcac cctcctccaa 540
gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctgggc aaggactact tccccgaacc 600
ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggtgt 660
cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcagctt 720
gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa 780
gagagtgggt gagaggccag cacagggagg gaggggtgtct gctggaagcc aggtcagcg 840
ctcctgcctg gacgcatccc ggctatgcag tcccagtcca gggcagcaag gcaggccccg 900
tctgcctctt cacccgaggg cctctgcccc cccactcat gctcaggag agggctcttct 960
ggctttttcc ccaggtcttg ggcaggcaca ggctagggtgc ccctaaccce ggccctgcac 1020
acaaggggc aggtgctggg ctacagacct ccaagagcca tatccgggag gaccctgccc 1080
ctgacctaa cccaccccaa aggccaaact ctccactccc tcagctcgga caccttctct 1140
cctcccagat tccagtaact cccaatcttc tctctgcaga gcccacatct tgtgacaaaa 1200
ctcacacatg cccaccgtgc ccaggtaacg cagcccaggc ctgcccctcc agctcaaggc 1260
gggacaggtg ccctagagta gcctgcatcc agggacaggc cccagccggg tgctgacacg 1320
tccacctcca tctcttcttc agcacctgaa ctctggggg gaccgtcagt cttcctcttc 1380
ccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccgaccc ctgaggtcac atgctgggtg 1440
gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagtccaact ggtacgtgga cggcgtggag 1500
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1560
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1620
tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa aggtgggacc 1680
cgtgggggtg gagggccaca tggacagagg ccggtcggc ccaccctctg ccctgagagt 1740
gaccgtgta ccaacctctg tccctacagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacctt 1800
gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg 1860
cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta 1920
caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctata gcaagctcac 1980
cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgetccgtga tgcagagggc 2040
tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 2089

```

<210> 127

<211> 452

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de CRJB

<400> 127

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

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 128

<211> 841

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera de CRJB

<400> 128

```

agctacgtgc tcacccagcc cccagcgtg agcgtggccc ctggcaagac cgccagaatc      60
aactgcggcg gcaacaacat cgagtaccgg agcgtgcact ggtatcagca gaagagcggc     120
caggcccccg tggcogtgat ctacgacaac agcgacagac ctacggcat ccccgagaga     180
ttcagcggca gcaagagcgg caacaccgcc accctcacca tcagcagagt ggaggccggc     240
gacgaggccg actactactg ccaggtgtgg gacatcagca gcgatgtggt gttcggcgga     300
ggcaccaagc ttaccgtcct aggtaagtgc actttgcggc cgctaggaag aaactcaaaa     360
catcaagatt ttaaatacgc ttcttggtct ccttgctata attatctggg ataagcatgc     420
tgttttctgt ctgtccctaa catgccctgt gattatccgc aaacaacaca cccaagggca     480
gaactttgtt acttaaacac catcctgttt gcttctttcc tcaggacagc ccaaggctgc     540
accatctgtg accctgttcc cccctcctc cgaggagctg caggccaaca aggccaccct     600
ggtgtgcctc atcagcgact tctaccctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgacag     660
cagccccgtg aaggccggcg tggagaccac cacccccagc aagcagagca acaacaagta     720
cgccgcagc agctacctga gcctcacccc cgagcagtgg aagagccacc ggagctacag     780
ctgccaggtg acccacgagg gcagcaccgt ggagaagacc gtggccccc cagagtgcag     840
c                                                                           841

```

<210> 129

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera de CRJB

<400> 129

```

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1           5           10          15

```

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

<210> 130

<211> 12

<212> ADN

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> misc_feature

<223> Parte de la glicoproteína de CVS-11, E57A2, E57B1, E57B2, E57B3 y E57C3

<400> 130

atacaccatc tc

<210> 131

<211> 12
 <212> ADN
 <213> Virus de la rabia
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Parte de la glicoproteína de E57A3
 <400> 131
 atacaacatc tc 12
 <210> 132
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Virus de la rabia
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Parte de la glicoproteína de CVS-11
 <400> 132
 ctcaagttat gtggagtt 18
 <210> 133
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Virus de la rabia
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Parte de la glicoproteína de E57A2
 <400> 133
 ctcaagttat gtgaagtt 18
 <210> 134
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Virus de la rabia
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Parte de la glicoproteína de E57A3, E57B1 y E57B3
 <400> 134
 ctcgagttat gtggagtt 18
 <210> 135
 <211> 18

<212> ADN

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> misc_feature

<223> Parte de la glicoproteína de E57B2 y E57C3

<400> 135

ctcaatttat gtggagtt

18

<210> 136

<211> 16

<212> PRT

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Parte de la glicoproteína de CVS-11, E57A2, E57B1, E57B2, E57B3 y E57C3

<400> 136

Gly	Pro	Trp	Ser	Pro	Ile	Asp	Ile	His	His	Leu	Ser	Cys	Pro	Asn	Asn
1				5					10					15	

<210> 137

<211> 16

<212> PRT

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Parte de la glicoproteína de E57A3

<400> 137

Gly	Pro	Trp	Ser	Pro	Ile	Asp	Ile	Gln	His	Leu	Ser	Cys	Pro	Asn	Asn
1				5					10					15	

<210> 138

<211> 23

<212> PRT

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Parte de la glicoproteína de CVS-11

<400> 138

Ser Leu Lys Gly Ala Cys Arg Leu Lys Leu Cys Gly Val Leu Gly Leu
1 5 10 15

Arg Leu Met Asp Gly Thr Trp
20

<210> 139

<211> 23

<212> PRT

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Parte de la glicoproteína de E57A2

<400> 139

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

Arg Leu Met Asp Gly Thr Trp
20

<210> 140

<211> 23

<212> PRT

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Parte de la glicoproteína de E57A3, E57B1 y E57B3

<400> 140

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

Arg Leu Met Asp Gly Thr Trp
20

<210> 141

<211> 23

<212> PRT

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Parte de la glicoproteína de E57B2 y E57C3

<400> 141

Ser Leu Lys Gly Ala Cys Arg Leu Asn Leu Cys Gly Val Leu Gly Leu
1 5 10 15

Arg Leu Met Asp Gly Thr Trp
20

<210> 142

<211> 15

<212> ADN

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> misc_feature

<223> Parte de la glicoproteína de CVS-11

<400> 142

cccgagaatc cgaga

15

<210> 143

<211> 15

<212> ADN

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> misc_feature

<223> Parte de la glicoproteína de EJB2B, EJB2C, EJB2D, EJB2E, EJB2F y EJB3F

<400> 143

cccgaggatc cgaga

15

<210> 144

<211> 15

<212> ADN

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> misc_feature

<223> Parte de la glicoproteína de CVS-11

<400> 144

tgtggagttc ttgga

15

<210> 145

<211> 15

<212> ADN

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> misc_feature

<223> Parte de la glicoproteína de EJB2B, EJB2C y EJB2F

<400> 145

tgtgaagttc ctgga

15

<210> 146

<211> 15

<212> ADN

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> misc_feature

<223> Parte de la glicoproteína de EJB2D, EJB2E y EJB3F

<400> 146

tgtggagttc ctgga

15

<210> 147

<211> 13

<212> PRT

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Parte de la glicoproteína de CVS-11

<400> 147

Tyr Thr Ile Trp Met Pro Glu Asn Pro Arg Leu Gly Met
1 5 10

<210> 148

<211> 13

<212> PRT

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Parte de la glicoproteína de EJB2B, EJB2C, EJB2D, EJB2E, EJB2F y EJB3F

<400> 148

Tyr Thr Ile Trp Met Pro Glu Asp Pro Arg Leu Gly Met
1 5 10

<210> 149

<211> 23

<212> PRT

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Parte de la glicoproteína de CVS-11

<400> 149

Ser Leu Lys Gly Ala Cys Arg Leu Lys Leu Cys Gly Val Leu Gly Leu
1 5 10 15

Arg Leu Met Asp Gly Thr Trp
20

<210> 150

<211> 23

<212> PRT

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Parte de la glicoproteína de EJB2B, EJB2C y EJB2F

<400> 150

Ser Leu Lys Gly Ala Cys Arg Leu Lys Leu Cys Glu Val Pro Gly Leu
1 5 10 15

Arg Leu Met Asp Gly Thr Trp
20

<210> 151

<211> 23

<212> PRT

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Parte de la glicoproteína de EJB2D, EJB2E y EJB3F

<400> 151

Ser Leu Lys Gly Ala Cys Arg Leu Lys Leu Cys Gly Val Pro Gly Leu
1 5 10 15

Arg Leu Met Asp Gly Thr Trp
20

<210> 152

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador antisentido HuCkappa

<400> 152

acactctccc ctgttgaagc tctt

24

<210> 153

<211> 23

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador antisentido HuClambda2

<400> 153

tgaacattct gtaggggcca ctg

23

<210> 154

<211> 23

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador antisentido HuClambda7

<400> 154

agagcattct gcaggggcca ctg

23

<210> 155

<211> 4941

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Vector PDV-C06

<400> 155

aagcttgcat gcaaattcta tttcaaggag acagtcataa tgaaatacct attgcctacg	60
gcagccgctg gattgttatt actcgcggcc cagccggcca tggccgaggt gtttgactaa	120
tggggcgcg ctcagggaac cctggtcacc gtctcgagcg gtacgggcgg ttcaggcgga	180
accggcagcg gcactggcgg gtcgacggaa attgtgctca cacagtctcc agccaccctg	240
tctttgtctc caggggaaag agccaccctc tcctgcaggg ccagtcagag tgtagcagc	300
tacttagcct ggtaccaaca gaaacctggc caggctccca ggctcctcat ctatgatgca	360
tccaacaggg ccactggcat ccagccagg ttcagtggca gtgggtctgg gacagacttc	420
actctacca tcagcagcct agagcctgaa gattttgcag tttattactg tcagcagcgt	480
agcaactggc ctccggcttt cggcggaggg accaagggtg agatcaaacg tgcggccgca	540
catcatcatc accatcacgg gcccgcatat accgatattg aatgaaccg cctgggcaaa	600
ggggccgcat agactgttga aagtgttta gcaaacctc atacagaaaa ttcatttact	660
aacgtctgga aagacgacaa aactttagat cgttacgcta actatgaggg ctgtctgtgg	720
aatgctacag gcgttgtggt ttgtactggt gacgaaactc agtggttacgg tacatgggtt	780
cctattgggc ttgctatccc tgaaaatgag ggtggtggct ctgaggggtg cggttctgag	840
ggtggcggtt ctgaggggtg cgttactaaa cctcctgagt acggtgatac acctattccg	900

ggctatactt atatcaaccc tctcgacggc acttatccgc ctggtactga gcaaaacccc 960
 gctaatecta atccttctct tgaggagtct cagcctctta atactttcat gtttcagaat 1020
 aatagggtcc gaaataggca ggggtgcatta actgtttata cgggcactgt tactcaaggc 1080
 actgaccccg ttaaaactta ttaccagtac actcctgtat catcaaaagc catgtatgac 1140
 gcttactgga acggtaaatt cagagactgc gctttccatt ctggctttaa tgaggatcca 1200
 ttcgtttggt aatatcaagg ccaatcgtct gacctgcctc aacctcctgt caatgctggc 1260
 ggcggctctg gtggtggttc tgggtggcggc tctgagggtg gcggctctga ggggtggcgg 1320
 tctgagggtg gcggctctga ggggtggcggc tccggtggcg gctccggttc cggtgatttt 1380
 gattatgaaa aaatggcaaa cgctaataag ggggctatga ccgaaaatgc cgtgaaaac 1440
 gcgctacagt ctgacgctaa aggcaactt gattctgtcg ctactgatta cggtgctgct 1500
 atcgatggtt tcattggtga cgtttccggc cttgctaatt gtaatggtgc tactggtgat 1560
 tttgctggct ctaattccca aatggctcaa gtcggtgacg gtgataattc acctttaatg 1620
 aataatttcc gtcaatattt accttctttg cctcagtcgg ttgaatgtcg cccttatgtc 1680
 tttggcgctg gtaaaccata tgaattttct attgattgtg acaaaataaa cttattccgt 1740
 ggtgtctttg cgtttctttt atatgttgcc acctttatgt atgtattttc gacgtttgct 1800
 aacatactgc gtaataagga gtcttaataa gaattcactg gccgtcgttt tacaacgtcg 1860
 tgactgggaa aacctggcg ttacccaact taatcgctt gcagcacatc cccctttcgc 1920
 cagctggcgt aatagcgaag aggccgcac cgatcgccct tcccaacagt tgcgcagcct 1980
 gaatggcgaa tggcgctga tgcggtattt tctccttacg catctgtcg gtatttcaca 2040
 ccgcatacgt caaagcaacc atagtacgcg ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt 2100
 gtggtggtta cgcgcagcgt gaccgctaca cttgccagcg ccctagcgcc cgtcccttc 2160
 gctttcttcc ctctcttct cgcacgttc gccggttcc cccgtcaagc tctaaatcgg 2220
 gggctccctt tagggttccg atttagtget ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat 2280
 ttgggtgatg gttcacgtag tgggccatcg ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg 2340
 ttggagtcca cgttctttta tagtggtact ttgttccaaa ctggaacaac actcaacct 2400
 atctcgggct attcttttga ttataaggg attttgccga tttcggccta ttggttaaaa 2460
 aatgagctga tttaacaaaa atttaacgcg aattttaaca aaatattaac gtttacaatt 2520
 ttatggtgca ctctcagtae aatctgctct gatgccgat agttaagcca gccccgacac 2580
 ccgccaacac ccgtgacgc gccctgacgg gcttgtctgc tcccggcatc cgttacaga 2640
 caagctgtga ccgtctccgg gagctgcatg tgtcagagg tttcaccgtc atcacgaaa 2700
 cgcgcgagac gaaaggcct cgtgatacgc ctatttttat aggttaatgt catgataata 2760
 atggtttctt agacgtcagg tggcactttt cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt 2820

ttatTTTTct	aaatacatTC	aaatatgtat	ccgctcatga	gacaataacc	ctgataaatg	2880
cttcaataat	attgaaaaag	gaagagtatg	agtattcaac	atttccgtgt	cgcccttatt	2940
ccctTTTTtg	cggcattttg	ccttcctggt	tttgctcacc	cagaaacgct	ggtgaaagta	3000
aaagatgctg	aagatcagtt	gggtgcacga	gtgggttaca	tcgaactgga	tctcaacagc	3060
ggtaagatcc	ttgagagttt	tcgccccgaa	gaacgttttc	caatgatgag	cactttttaa	3120
gttctgctat	gtggcgcggt	attatcccggt	attgacgcgc	ggcaagagca	actcggtcgc	3180
cgcatacact	attctcagaa	tgacttggtt	gagtactcac	cagtcacaga	aaagcatcct	3240
acggatggca	tgacagtaag	agaattatgc	agtgtgccca	taaccatgag	tgataacact	3300
gcggccaact	tacttctgac	aacgatcggg	ggaccgaagg	agctaaccgc	ttttttgcac	3360
aacatggggg	atcatgtaac	tcgccttgat	cgttgggaac	cggagctgaa	tgaagccata	3420
ccaaacgacg	agcgtgacac	cacgatgcct	gtagcaatgg	caacaacggt	gcgcaaacta	3480
ttaactggcg	aactacttac	tctagcttcc	cggcaacaat	taatagactg	gatggaggcg	3540
gataaagtgt	caggaccact	tctgcgctcg	gcccttccgg	ctggctggtt	tattgctgat	3600
aaatctggag	ccggtgagcg	tgggtctcgc	ggtatcattg	cagcactggg	gccagatggt	3660
aagccctccc	gtatcgtagt	tatctacacg	acggggagtc	aggcaactat	ggatgaacga	3720
aatagacaga	tcgctgagat	aggtgcctca	ctgattaagc	attggttaact	gtcagaccaa	3780
gtttactcat	atatacttta	gattgattta	aaacttcatt	tttaatttaa	aaggatctag	3840
gtgaagatcc	tttttgataa	tctcatgacc	aaaatccctt	aacgtgagtt	ttcgttccac	3900
tgagcgtcag	accccgtaga	aaagatcaaa	ggatcttctt	gagatccttt	ttttctgcgc	3960
gtaatctgct	gcttgcaaac	aaaaaaacca	ccgctaccag	cgggtggttg	tttgccggat	4020
caagagctac	caactctttt	tccgaaggta	actggcttca	gcagagcgca	gataccaaat	4080
actgtccttc	tagtgtagcc	gtagttaggc	caccacttca	agaactctgt	agcaccgcct	4140
acatacctcg	ctctgctaata	cctgttacca	gtggctgctg	ccagtggcga	taagtcgtgt	4200
cttaccgggt	tggaactcaag	acgatagtta	ccggataagg	cgcagcggtc	gggctgaacg	4260
gggggttcgt	gcacacagcc	cagcttgagg	cgaacgacct	acacogaact	gagataccta	4320
cagcgtgagc	tatgagaaaag	cgccacgctt	cccgaaggga	gaaaggcgga	caggtatccg	4380
gtaagcggca	gggtcggaac	aggagagcgc	acgagggagc	ttccaggggg	aaacgcctgg	4440
tatctttata	gtcctgtcgg	gtttcgccac	ctctgacttg	agcgtcgatt	tttgtgatgc	4500
tcgtcagggg	ggcggaagcct	atggaaaaac	gccagcaacg	cggccttttt	acggttcctg	4560
gccttttgct	ggccttttgc	tcacatgttc	tttctgctg	tatcccttga	ttctgtggat	4620
aaccgtatta	ccgcctttga	gtgagctgat	accgctcgcc	gcagccgaac	gaccgagcgc	4680

agcgagtcag tgagcgagga agcggaagag cgccaatac gcaaaccgcc tctccccgcg 4740
 cggtggccga ttcattaatg cagctggcac gacagggttc ccgactggaa agcgggcagt 4800
 gagcgcaacg caattaatgt gagttagctc actcattagg caccacaggc ttacacttt 4860
 atgcttcccg ctcgtatgtt gtgtggaatt gtgagcggat aacaatttca cacaggaaac 4920
 agctatgacc atgattacgc c 4941

<210> 156

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador antisentido HuClgG

<400> 156

gtccaccttg gtgtgctgg gctt

24

<210> 157

<211> 741

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-001

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(741)

<223>

<400> 157

gcc atg gcc gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggt gtg gta cgg	48
Ala Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg	
1 5 10 15	
cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt	96
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
20 25 30	
gat gat tat ggc atg agc tgg gtc cgc caa gct cca ggg aag ggg ctg	144

Asp	Asp	Tyr	Gly	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	
	35						40					45				
gag	tgg	gtc	tct	ggt	att	aat	tgg	aat	ggt	ggt	agc	aca	ggt	tat	gca	192
Glu	Trp	Val	Ser	Gly	Ile	Asn	Trp	Asn	Gly	Gly	Ser	Thr	Gly	Tyr	Ala	
	50					55					60					
gac	tct	gtg	aag	ggc	cga	ttc	acc	atc	tcc	aga	gac	aac	gcc	aag	aac	240
Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	
65					70					75					80	
tcc	ctg	tat	ctg	caa	atg	aac	agt	ctg	aga	gcc	gag	gac	acg	gcc	gtg	288
Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	
				85					90					95		
tat	tac	tgt	gca	aag	ggc	ctt	tat	ggg	gag	ctt	ttt	gac	tac	tgg	ggc	336
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Gly	Leu	Tyr	Gly	Glu	Leu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	
			100					105					110			
caa	ggt	acc	ctg	gtc	acc	gtc	tcg	aga	ggt	gga	ggc	ggt	tca	ggc	gga	384
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
		115					120					125				
ggt	ggc	tct	ggc	ggt	ggc	gga	tcg	tct	gag	ctg	act	cag	gac	cct	gct	432
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	
	130					135					140					
gtg	tct	gtg	gcc	ttg	gga	cag	aca	gtc	agg	atc	aca	tgc	caa	gga	gac	480
Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln	Thr	Val	Arg	Ile	Thr	Cys	Gln	Gly	Asp	
145					150					155					160	
agc	ctc	aga	agc	tat	tat	gca	agc	tgg	tac	cag	cag	aag	cca	gga	cag	528
Ser	Leu	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	
				165					170					175		
gcc	cct	gta	ctt	gtc	atc	tat	ggt	aaa	aac	aac	cgg	ccc	tca	ggg	atc	576
Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr	Gly	Lys	Asn	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	
			180					185					190			
cca	gac	cga	ttc	tct	ggc	tcc	agc	tca	gga	aac	aca	gct	tcc	ttg	acc	624
Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	
		195					200					205				
atc	act	ggg	gct	cag	gcg	gaa	gat	gag	gct	gac	tat	tac	tgt	aac	tcc	672
Ile	Thr	Gly	Ala	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Asn	Ser	
		210				215					220					
cgg	gac	agc	agt	ggt	aac	cat	gtg	gta	ttc	ggc	gga	ggg	acc	aag	ctg	720
Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Asn	His	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	
225					230					235					240	
acc	gtc	cta	ggt	gcg	gcc	gca										741
Thr	Val	Leu	Gly	Ala	Ala	Ala										
				245												

<210> 158

<211> 247

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-001

<400> 158

Ala Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg
 1 5 10 15
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 20 25 30
 Asp Asp Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 35 40 45
 Glu Trp Val Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala
 50 55 60
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
 65 70 75 80
 Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Leu Tyr Gly Glu Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala
 130 135 140
 Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp
 145 150 155 160
 Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 165 170 175
 Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile
 180 185 190
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr
 195 200 205
 Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser
 210 215 220
 Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
 245

<210> 159

<211> 741

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-004

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(741)

<223>

<400> 159

tcc atg gct gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gtc cag	48
Ser Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln	
1 5 10 15	
cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc	96
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
20 25 30	
agc aac tac tgg atg aac tgg gtc cgc cag gcg ccc ggg aag ggg ctg	144
Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	
35 40 45	
gag tgg gtc tca gct att agt ggt agt ggt ggt agc aca tac tac gca	192
Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala	
50 55 60	
gac tcc gtg aag ggc cgg ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac	240
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn	
65 70 75 80	
acg ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg	288
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val	
85 90 95	
tat tac tgt gcc aaa gac tac ctc tac ccc acc acc gac ttc gat tac	336
Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Tyr Leu Tyr Pro Thr Thr Asp Phe Asp Tyr	
100 105 110	

tgg ggc cag ggc acc ctg gtg acc gtg ctc gag ggt acc gga ggt tcc 384
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Gly Thr Gly Gly Ser
 115 120 125
 ggc gga acc ggg tct ggg act ggt acg agc gag ctc acc cag tct cca 432
 Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Thr Ser Glu Leu Thr Gln Ser Pro
 130 135 140
 tcc tcc ctg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act tgc cgg 480
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 145 150 155 160
 gca agt cag agc att agc agc tac tta aat tgg tat cag cag aaa cca 528
 Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175
 ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc tat gct gca tcc agt ttg caa agt 576
 Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 180 185 190
 ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act 624
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 195 200 205
 ctc acc atc agc agt ctg caa cct gaa gat ttt gca act tac tac tgt 672
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 caa cag agt tac agt acc cct cca acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg 720
 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 225 230 235 240
 gag atc aaa cgt gcg gcc gca 741
 Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
 245

<210> 160

<211> 247

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-004

<400> 160

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

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 20 25 30

Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

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

<210> 161

<211> 756

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-008

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (756)

<223>

<400> 161

gcc atg gcc cag gtc acc ttg aag gag tct ggt cct acg ctg gtg aaa	48
Ala Met Ala Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys	
1 5 10 15	
ccc aca cag acc ctc acg ctg acc tgc acc ttc tct ggg ttc tca ctc	96
Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu	
20 25 30	
agc act agt gga gtg ggt gtg ggc tgg atc cgt cag ccc cca gga aag	144
Ser Thr Ser Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys	
35 40 45	
gcc ctg gag tgg ctt gca cgc att gat tgg gat gat gat aaa tac tac	192
Ala Leu Glu Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr	
50 55 60	
agc aca tct ctg aag acc agg ctc acc atc tcc aag gac acc tcc aaa	240
Ser Thr Ser Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys	
65 70 75 80	
aac cag gtg gtc ctt aca atg acc aac atg gac cct gtg gac aca gcc	288
Asn Gln Val Val Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala	
85 90 95	
acg tat tac tgt gca cgg atg ggt ttc act gga acc tac ttt gac tac	336
Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Met Gly Phe Thr Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr	
100 105 110	
tgg ggc cag ggc acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca	384
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser	
115 120 125	
ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggc tgg acg cag gct gtg ctg act	432
Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ala Val Leu Thr	
130 135 140	
cag ccg tcc tgg gtg tca gtg gcc cca gga gag acg gcc agc gtt acc	480
Gln Pro Ser Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Glu Thr Ala Ser Val Thr	
145 150 155 160	
tgt ggg gga gac aac att ggg agt aag agt gtg cac tgg tac caa aag	528
Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Lys	
165 170 175	
aag cca ggc cag gcc cct gtg ctg gtc gtc ttt gat gat agc gac cgg	576
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Phe Asp Asp Ser Asp Arg	

180										185										190										
ccc	tca	ggg	atc	cct	gag	cga	ttc	tct	ggc	tcc	acc	tct	ggg	aac	acg		624													
Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Thr	Ser	Gly	Asn	Thr															
		195					200					205																		
gcc	gcc	ctg	acc	atc	agc	agg	gtc	gaa	gcc	ggg	gat	gag	gcc	gac	tat		672													
Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Gly	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr															
		210				215					220																			
tac	tgt	cag	gtg	tgg	gat	agt	agt	aat	gat	cat	ctt	tat	gtc	ttc	gga		720													
Tyr	Cys	Gln	Val	Trp	Asp	Ser	Ser	Asn	Asp	His	Leu	Tyr	Val	Phe	Gly															
225					230				235					240																
ccc	ggg	acc	cag	ctc	acc	gtt	tta	agt	gcg	gcc	gca						756													
Pro	Gly	Thr	Gln	Leu	Thr	Val	Leu	Ser	Ala	Ala	Ala																			
			245						250																					

<210> 162

<211> 252

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-008

<400> 162

Ala	Met	Ala	Gln	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Thr	Leu	Val	Lys	
1				5					10					15		
Pro	Thr	Gln	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	
		20						25					30			
Ser	Thr	Ser	Gly	Val	Gly	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	
		35					40					45				
Ala	Leu	Glu	Trp	Leu	Ala	Arg	Ile	Asp	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Tyr	Tyr	
	50					55				60						
Ser	Thr	Ser	Leu	Lys	Thr	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	
65				70					75					80		
Asn	Gln	Val	Val	Leu	Thr	Met	Thr	Asn	Met	Asp	Pro	Val	Asp	Thr	Ala	
			85					90						95		
Thr	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Met	Gly	Phe	Thr	Gly	Thr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	
			100					105					110			

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ala Val Leu Thr
130 135 140

Gln Pro Ser Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Glu Thr Ala Ser Val Thr
145 150 155 160

Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Lys
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Phe Asp Asp Ser Asp Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr
195 200 205

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

Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Asn Asp His Leu Tyr Val Phe Gly
225 230 235 240

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

<210> 163

<211> 759

<212> ADN.

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-010

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (759)

<223>

<400> 163

gcc atg gcc cag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gga gac ttg gtc cag
Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln

48

1	5	10	15	
cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc				96
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	20	25	30	
agt agc tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg				144
Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	35	40	45	
gag tgg gtg gca gat ata tca tat gat gga agt aat aaa tac tat gca				192
Glu Trp Val Ala Asp Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala	50	55	60	
gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc att tcc aga gac aat tcc aag aac				240
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn	65	70	75	80
acg ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg				288
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val	85	90	95	
tat tac tgt gcg aaa gat ggg ctg gat tta act gga acg att cag cca				336
Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Gly Leu Asp Leu Thr Gly Thr Ile Gln Pro	100	105	110	
ttt ggc tac tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg				384
Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr	115	120	125	
ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac atc				432
Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile	130	135	140	
cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga gac aga				480
Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg	145	150	155	160
gtc acc atc act tgc cgg gca agt cag ggc att aga aat gat tta ggc				528
Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly	165	170	175	
tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc tat gct				576
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala	180	185	190	
gca tcc agt tta caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga				624
Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly	195	200	205	
tct ggc aca gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct gaa gat				672
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp	210	215	220	
ttt gca act tat tac tgt cta caa gat tac aat tac cct cgg acg ttc				720
Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Arg Thr Phe	225	230	235	240
ggc caa ggg acc aag gtg gag atc aaa cgt gcg gcc gca				759
Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala	245	250		

<210> 164

<211> 253

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-010

<400> 164

Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
20 25 30

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

Glu Trp Val Ala Asp Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
50 55 60

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

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Gly Leu Asp Leu Thr Gly Thr Ile Gln Pro
100 105 110

Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile
130 135 140

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
145 150 155 160

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

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala
180 185 190

Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Arg Thr Phe
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
245 250

<210> 165

<211> 756

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-018

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(756)

<223>

<400> 165

gcc atg gcc gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg agg	48
Ala Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg	
1 5 10 15	
cct tcg ggg acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc	96
Pro Ser Gly Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile	
20 25 30	
agc agt agt aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg	144
Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly	
35 40 45	
ctg gag tgg att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac	192
Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn	
50 55 60	
cgc tcc ctc aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac	240
Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn	
65 70 75 80	
cag ttc tcc ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg	288

Gln	Phe	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	
				85					90					95		
tat	tac	tgt	gcg	aga	gtt	tct	gtg	act	acg	ggg	gct	ttt	aat	atc	tgg	336
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Val	Ser	Val	Thr	Thr	Gly	Ala	Phe	Asn	Ile	Trp	
			100					105					110			
ggc	caa	ggg	aca	atg	gtc	acc	gtc	tcg	agc	ggg	acg	ggc	ggg	tca	ggc	384
Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Gly	
			115				120					125				
gga	acc	ggc	agc	ggc	act	ggc	ggg	tcg	acg	cag	cct	gtg	ctg	act	cag	432
Gly	Thr	Gly	Ser	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Thr	Gln	Pro	Val	Leu	Thr	Gln	
	130					135					140					
ccc	ctc	tca	gcg	tct	ggg	acc	ccc	ggg	cag	agg	gtc	acc	atc	tct	tgt	480
Pro	Leu	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	
145					150					155					160	
tct	gga	gac	acc	tcc	aac	atc	gga	agt	aat	act	gta	cac	tgg	tac	cag	528
Ser	Gly	Asp	Thr	Ser	Asn	Ile	Gly	Ser	Asn	Thr	Val	His	Trp	Tyr	Gln	
				165					170					175		
cgc	ctc	cca	gga	acg	gcc	ccc	aaa	ctc	ctc	atc	cat	aat	aat	aat	cag	576
Arg	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	His	Asn	Asn	Asn	Gln	
			180					185					190			
cgg	ccc	tca	ggg	gtc	cct	gac	cgg	ttc	tct	ggc	gcc	aag	tct	ggc	acc	624
Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ala	Lys	Ser	Gly	Thr	
		195				200						205				
tca	gcc	tcc	ctg	gcc	atc	agt	ggg	ctc	cag	tct	gag	gat	gag	gct	gat	672
Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	
	210					215				220						
tat	ttc	tgt	gca	gca	tgg	gat	gac	aac	ctg	aat	ggg	tat	gtc	ttc	gga	720
Tyr	Phe	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Asp	Asn	Leu	Asn	Gly	Tyr	Val	Phe	Gly	
225					230					235					240	
act	ggg	acc	aag	gtc	acc	gtc	cta	ggg	gcg	gcc	gca					756
Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Ala	Ala	Ala					
				245					250							

<210> 166

<211> 252

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-018

<400> 166

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

Pro Ser Gly Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile
20 25 30

Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
35 40 45

Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn
50 55 60

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Ser Val Thr Thr Gly Ala Phe Asn Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Pro Val Leu Thr Gln
130 135 140

Pro Leu Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
145 150 155 160

Ser Gly Asp Thr Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val His Trp Tyr Gln
165 170 175

Arg Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile His Asn Asn Asn Gln
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ala Lys Ser Gly Thr
195 200 205

Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp
210 215 220

Tyr Phe Cys Ala Ala Trp Asp Asp Asn Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly
225 230 235 240

Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
245 250

<210> 167

<211> 747

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-021

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (747)

<223>

<400> 167

gcc atg gcc gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gtc cag	48
Ala Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln	
1 5 10 15	
cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc	96
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
20 25 30	
agt agc tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg	144
Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	
35 40 45	
gag tgg gtg gca gtt ata tca tat gat gga agt agt aaa tat tat gca	192
Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala	
50 55 60	
gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac	240
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn	
65 70 75 80	
acg ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg	288
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val	
85 90 95	
tat tac tgt gcg aaa ggg tcc gtc ctc ggt gat gct ttt gat atc tgg	336
Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Ser Val Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp	
100 105 110	
ggc caa ggg aca atg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc	384
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly	
115 120 125	
gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac atc cag atg acc cag	432
Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln	
130 135 140	
tct cca ttc tcc ctg tct gct tct gtc gga gac aga gtt acc atc act	480
Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr	
145 150 155 160	

tgc cgg gcc agt cag ggc att ggc agt tcc tta gcc tgg tat cag caa	528
Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Ser Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln	
165 170 175	
aaa cca ggg aaa gcc cct aaa ctc ctg atc tac gct gca tcc agt ttg	576
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu	
180 185 190	
caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct ggg aca gat	624
Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp	
195 200 205	
ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct gaa gat ttt gca act tat	672
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr	
210 215 220	
ttc tgt ctg cag cat cat gat tac ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc	720
Phe Cys Leu Gln His His Asp Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr	
225 230 235 240	
aag ctg gag atc aaa cgt gcg gcc gca	747
Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala	
245	

<210> 168

<211> 249

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-021

<400> 168

Ala Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln	
1 5 10 15	
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
20 25 30	
Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	
35 40 45	
Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala	
50 55 60	
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn	
65 70 75 80	
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val	
85 90 95	

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Ser Val Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 145 150 155 160
 Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Ser Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 195 200 205
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 210 215 220
 Phe Cys Leu Gln His His Asp Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
 225 230 235 240
 Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
 245

<210> 169

<211> 768

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-026

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (768)

<223>

<400> 169

gcc atg gcc gag gtg cag ctg gtg gag tct gga gca gag gtg aag aag Ala Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys 1 5 10 15	48
ccg ggg gaa tct ctg aag atc tcc tgt aag ggt tct gga tac aac ttt Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe 20 25 30	96
ccc tac tcc tgg atc gcc tgg gtg cgc cag atg ccc ggg aaa ggc ctg Pro Tyr Ser Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu 35 40 45	144
gag tgg atg ggg atc atc ttt cct ggt gac tct gac acc aga tat agt Glu Trp Met Gly Ile Ile Phe Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser 50 55 60	192
ccg ccc ttc caa ggc cag gtc acc atc tca gcc gac aac tcc aaa agc Pro Pro Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Asn Ser Lys Ser 65 70 75 80	240
acc gcc tac ctg cag tgg agt agc ctg aag gcc tcg gac acc gcc atg Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met 85 90 95	288
tat tac tgt gcg cgg acc tcg aac tgg aac tat ttg gac cgg ttc gac Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Ser Asn Trp Asn Tyr Leu Asp Arg Phe Asp 100 105 110	336
ccc tgg ggc cag ggc acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly 115 120 125	384
tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gat gtt gtg atg Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Val Val Met 130 135 140	432
act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga gag ccg gcc tcc Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser 145 150 155 160	480
atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt aat gga cat gat Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly His Asp 165 170 175	528
tac ttg gat tgg tac gtg cag aag cca ggg cag tct cca cag ccc ctg Tyr Leu Asp Trp Tyr Val Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Pro Leu 180 185 190	576
atc tat ttg ggt tct gat cgg gcc tcc ggg gtc cct gac agg ttc agt Ile Tyr Leu Gly Ser Asp Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser 195 200 205	624
ggc agt gga tca ggc aca cat ttt aca ctg aat atc agc aga gtg gag Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Asn Ile Ser Arg Val Glu 210 215 220	672
gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa tct cta caa act cct Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro 225 230 235 240	720
tgg act ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa cgt gcg gcc gca Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala 245 250 255	768

<210> 170

<211> 256

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-026

<400> 170

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

Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe
 20 25 30

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

Glu Trp Met Gly Ile Ile Phe Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser
 50 55 60

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

Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
 85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Ser Asn Trp Asn Tyr Leu Asp Arg Phe Asp
 100 105 110

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly
 115 120 125

Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Val Val Met
 130 135 140

Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser
 145 150 155 160

Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly His Asp

165								170								175															
Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Val	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln	Pro	Leu																
180								185								190															
Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asp	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser																
195								200								205															
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	His	Phe	Thr	Leu	Asn	Ile	Ser	Arg	Val	Glu																
210								215								220															
Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ser	Leu	Gln	Thr	Pro																
225								230								235								240							
Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala																
245								250								255															

<210> 171

<211> 747

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-031

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (747)

<223>

<400> 171

gcc	atg	gcc	gag	gtg	cag	ctg	gtg	gag	tct	ggg	gga	ggc	gtg	gtc	cag	48
Ala	Met	Ala	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	
1				5					10					15		
cct	ggg	agg	tcc	ctg	aga	ctc	tcc	tgt	gca	gcc	tct	gga	ttc	acc	ttc	96
Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	
			20					25					30			
agt	agc	tat	ggc	atg	cac	tgg	gtc	cgc	cag	gct	cca	ggc	aag	ggg	ctg	144
Ser	Ser	Tyr	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	
		35					40					45				
gag	tgg	gtg	gca	gtt	ata	tca	tat	gat	gga	agt	aat	aaa	tac	tat	gca	192
Glu	Trp	Val	Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	
	50					55					60					

gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 65 70 75 80	240
acg ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val 85 90 95	288
tat tac tgt gcg aaa ggg tcc gtc ctc ggt gat gct ttt gat atc tgg Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Ser Val Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp 100 105 110	336
ggc caa ggg aca atg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly 115 120 125	384
gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac atc cag atg acc cag Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln 130 135 140	432
tct cca tct ttc gtg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act Ser Pro Ser Phe Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr 145 150 155 160	480
tgt cgg gcg agt cag ggt att agc agt tgg tta gcc tgg tat cag cag Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln 165 170 175	528
aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc tat gct gca tcc agt ttg Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu 180 185 190	576
caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct ggg aca gat Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp 195 200 205	624
ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct gaa gat ttt gca act tac Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr 210 215 220	672
tat tgt caa cag gct aac agt ttc cca ctc act ttc ggc gga ggg acc Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr 225 230 235 240	720
aag gtg gag atc aaa cga gcg gcc gca Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala 245	747

<210> 172

<211> 249

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-031

<400> 172

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

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
20 25 30

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

Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
50 55 60

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

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Ser Val Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ser Phe Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
245

<210> 173

<211> 747

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-038

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (747)

<223>

<400> 173

gcc atg gcc cag gtg cag ctg gtg caa tct ggg gga ggc gtg gtc cag	48
Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln	
1 5 10 15	
cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc	96
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
20 25 30	
agt agc tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg	144
Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	
35 40 45	
gag tgg gtg gca gtt ata tca tat gat gga agt agt aaa tat tat gca	192
Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala	
50 55 60	
gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac	240
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn	
65 70 75 80	
acg ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg	288
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val	
85 90 95	
tat tac tgt gcg aaa ggg tcc gtc ctc ggt gat gct ttt gat atc tgg	336
Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Ser Val Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp	
100 105 110	
ggc caa ggg aca atg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc	384
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly	
115 120 125	
gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac atc cag ttg act cag	432
Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Leu Thr Gln	

130	135	140	
tct cca tct tcc gtg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act			480
Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr			
145	150	155	160
tgt cgg gcg agt cag ggt att agc ggc tgg tta gcc tgg tat cag cag			528
Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Gly Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln			
	165	170	175
aaa cca gag aaa gcc cct aag ctc ctg atc tat gcg gca tcc agt ttg			576
Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu			
	180	185	190
caa cgt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct ggg aca gat			624
Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp			
	195	200	205
ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct gaa gat ttt gca act tac			672
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr			
	210	215	220
tat tgt caa cag gct aac agt ttc ccc ccc acc ttc ggc caa ggg aca			720
Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr			
	225	230	235
cga ctg gag att aaa cgt gcg gcc gca			747
Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala			
	245		

<210> 174

<211> 249

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-038

<400> 174

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

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

<210> 175

<211> 747

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-040

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(747)

<223>

<400> 175

gcc atg gcc cag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc gtg gtc cag 48
 Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
 1 5 10 15
 cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc 96
 Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 20 25 30
 ggt agc tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg 144
 Gly Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 35 40 45
 gag tgg gtg gca act ata ttc tat gat gga agt tat aaa gac tat gca 192
 Glu Trp Val Ala Thr Ile Phe Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Asp Tyr Ala
 50 55 60
 gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac 240
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 acg ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg 288
 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 tat tac tgt gcg aaa ggc agt aag gta ggc gac ttt gac tac tgg ggc 336
 Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Ser Lys Val Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 cag gga acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga 384
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg cag cct gtg ctg act cag ccc 432
 Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro
 130 135 140
 ccc tcg gtg tca gtg gcc cca gga cag acg gcc agg att tcc tgt ggg 480
 Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Ser Cys Gly
 145 150 155 160
 gga gac aac att gga act aat act gtg cag tgg tac cag cag aag cca 528
 Gly Asp Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175
 ggc cag gcc cct gtc ctg gtc gtc tat gat gat agc gac cgg ccc tca 576
 Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 180 185 190
 ggg atc cct gag cga ttc tct ggc tcc aac tct ggg gac acg gcc acc 624
 Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asp Thr Ala Thr
 195 200 205
 ctg acc atc agc agg gtc gag gcc ggg gat gag gcc gat tat tac tgt 672
 Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 cag gtg tgg gat gac agt agt gat ctg gtg gta ttc ggc gga ggg acc 720
 Gln Val Trp Asp Asp Ser Ser Asp Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
 225 230 235 240
 aag gtc acc gtc cta ggt gcg gcc gca 747
 Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
 245

<210> 176

<211> 249

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-040

<400> 176

Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
 1 5 10 15

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 20 25 30

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

Glu Trp Val Ala Thr Ile Phe Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Asp Tyr Ala
 50 55 60

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

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Ser Lys Val Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro
 130 135 140

Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Ser Cys Gly
145 150 155 160

Gly Asp Asn Ile Gly Thr Asn Thr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
180 185 190

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asp Thr Ala Thr
195 200 205

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

Gln Val Trp Asp Asp Ser Ser Asp Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
245

<210> 177

<211> 774

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-060

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (774)

<223>

<400> 177

gcc atg gcc cag gtg cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg aag	48
Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys	
1 5 10 15	

gct tcg gag acc ctg tcc ctc act tgc acg gtc tct gat ggc tcc atc	96
Ala Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asp Gly Ser Ile	
20 25 30	

agt agt ttc tac tgg agc tgg atc cgg cag ccc ccc ggg aag gga ctg Ser Ser Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu 35 40 45	144
gag tgg gtt ggg gaa atc cag gac act ggg agg acc aat tac aac ccc Glu Trp Val Gly Glu Ile Gln Asp Thr Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro 50 55 60	192
tcc ctc aag agt cga gtc act ata tca cta gac acg tcc aag aac cag Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln 65 70 75 80	240
ttc tcc ctg acg ttg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tat Phe Ser Leu Thr Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr 85 90 95	288
tac tgc gcg aga gag aag gag aaa tac tct gat aga agc ggt tat tcc Tyr Cys Ala Arg Glu Lys Glu Lys Tyr Ser Asp Arg Ser Gly Tyr Ser 100 105 110	336
tac tac tac tat tac atg gac gtc tgg ggc aaa ggg acc acg gtc acc Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr 115 120 125	384
gtc tgc agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly 130 135 140	432
ggg tgc acg gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala 145 150 155 160	480
tct gta gga gac aga gtc acc atc act tgc cgg gca agt cag ggc att Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile 165 170 175	528
agc acc tat tta aat tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aac Ser Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn 180 185 190	576
ctc ctg atc tac ggt gca tct aat ttg caa agt ggg gtc cca tca agg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg 195 200 205	624
ttc agt ggc agt gaa tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agt Phe Ser Gly Ser Glu Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser 210 215 220	672
cta caa cct gaa gat ttt gca act tac tac tgt cag cag agt ttc act Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Thr 225 230 235 240	720
acc cct cgc acg ttc ggc caa ggg acc aag ctg gag atc aaa cgt gcg Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala 245 250 255	768
gcc gca Ala Ala	774

<210> 178

<211> 258

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-060

<400> 178

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

195		200		205
Phe Ser Gly Ser Glu Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser				
210		215		220
Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Thr				
225		230		235
Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala				
	245		250	255

Ala Ala

<210> 179

<211> 759

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-073

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(759)

<223>

<400> 179

gcc atg gcc cag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc gtg gcc cag	48
Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Ala Gln	
1 5 10 15	
cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcg tct gga ttc acc ttc	96
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
20 25 30	
agt agt tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg	144
Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	
35 40 45	
gag tgg gtg gca gat ata tca tat gat gga agt aat aaa tac tat gca	192
Glu Trp Val Ala Asp Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala	
50 55 60	
gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc att tcc aga gac aat tcc aag aac	240
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn	
65 70 75 80	

acg ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg	288
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val	
85 90 95	
tat tac tgt gcg aaa gat ggg ctg gat tta act gga acg att cag cca	336
Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Gly Leu Asp Leu Thr Gly Thr Ile Gln Pro	
100 105 110	
ttt ggc tac tgg ggc cag ggc acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg	384
Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr	
115 120 125	
ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac atc	432
Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile	
130 135 140	
cag ttg acc cag tcg cca tcc ttc ctg tct gca tct gta gga gac aga	480
Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg	
145 150 155 160	
gtc acc atc act tgc cgg gcc agt cac agt att agt agc tgg ttg gcc	528
Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser His Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala	
165 170 175	
tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc tat aag	576
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys	
180 185 190	
gca tct agt tta gaa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga	624
Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly	
195 200 205	
tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct gaa gat	672
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp	
210 215 220	
ttt gca act tat tac tgt cta caa gat tac aat tac cct cgg acg ttc	720
Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Arg Thr Phe	
225 230 235 240	
ggc caa ggg acc aag ctg gag atc aaa cgt gcg gcc gca	759
Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala	
245 250	

<210> 180

<211> 253

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-073

<400> 180

Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Ala Gln

1		5		10		15													
Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe				
			20					25					30						
Ser	Ser	Tyr	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu				
		35					40					45							
Glu	Trp	Val	Ala	Asp	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala				
	50					55					60								
Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn				
65					70					75					80				
Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val				
				85					90					95					
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Asp	Gly	Leu	Asp	Leu	Thr	Gly	Thr	Ile	Gln	Pro				
			100					105					110						
Phe	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Thr				
		115					120					125							
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Thr	Gly	Ser	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Thr	Asp	Ile				
	130					135					140								
Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg				
145					150					155					160				
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	His	Ser	Ile	Ser	Ser	Trp	Leu	Ala				
				165					170					175					
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys				
			180					185					190						
Ala	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly				
		195					200					205							
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp				
	210					215					220								
Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Asp	Tyr	Asn	Tyr	Pro	Arg	Thr	Phe				
225					230					235					240				
Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala							
				245					250										

<210> 181

<211> 753

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-097

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(753)

<223>

<400> 181

gcc atg gcc gaa gtg cag ctg gtg cag tct ggg gga cac ttg gta cag	48
Ala Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly His Leu Val Gln	
1 5 10 15	
cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt	96
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
20 25 30	
agc agc tat gcc atg agc tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg	144
Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	
35 40 45	
gag tgg gtc tca ctt att att ggt agc ggt cgt agc aca tac tac gca	192
Glu Trp Val Ser Leu Ile Ile Gly Ser Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala	
50 55 60	
gac tcc gtg aag ggc cgg ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac	240
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn	
65 70 75 80	
acg ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gcc gta	288
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val	
85 90 95	
tat tac tgt gcg aaa acc gcg agt aat ctt gga agg ggg ggt atg gac	336
Tyr Tyr Cys Ala Lys Thr Ala Ser Asn Leu Gly Arg Gly Gly Met Asp	
100 105 110	
gtc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt	384
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly	
115 120 125	
tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac att cag ttg	432
Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Leu	
130 135 140	
acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gtg gga gac aga gtc act	480
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr	

145	150	155	160	
atc act tgc cgg gcc agt cag ggc att agc agt cat tta gcc tgg tat				528
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser His Leu Ala Trp Tyr	165	170	175	
cag caa aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc tat gct gca tcc				576
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser	180	185	190	
agt ttg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct ggg				624
Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly	195	200	205	
aca gaa ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct gaa gat ttt gca				672
Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala	210	215	220	
act tat tac tgt caa cag ttt aat agt tac ccg atc acc ttc ggc caa				720
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Gln	225	230	235	240
ggg aca cga ctg gag att aaa cgt gcg gcc gca				753
Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala	245	250		

<210> 182

<211> 251

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-097

<400> 182

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

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
20 25 30

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

Glu Trp Val Ser Leu Ile Ile Gly Ser Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala
50 55 60

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

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Lys Thr Ala Ser Asn Leu Gly Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly
115 120 125

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

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser His Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
180 185 190

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
245 250

<210> 183

<211> 747

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-098

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (747)

<223>

<400> 183

gcc atg gcc gaa gtg cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc gcg gtc cag Ala Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Ala Val Gln 1 5 10 15	48
cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe 20 25 30	96
agt agc tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu 35 40 45	144
gag tgg gtg gct gtt ata tta tat gat gga agt gat aaa ttc tat gca Glu Trp Val Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Phe Tyr Ala 50 55 60	192
gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 65 70 75 80	240
acg ctg tat ctg cag atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val 85 90 95	288
tat tac tgt gcg aaa gta gca gtg gct ggt acg cac ttt gac tac tgg Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ala Val Ala Gly Thr His Phe Asp Tyr Trp 100 105 110	336
ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly 115 120 125	384
gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac atc cag atg acc cag Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln 130 135 140	432
tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr 145 150 155 160	480
tgc cgg gca agt cag ggc att aga aat gat tta ggc tgg tat cag cag Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln 165 170 175	528
aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc tat gct gca tcc agt ttg Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu 180 185 190	576
caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct ggg aca gat Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp 195 200 205	624
ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct gaa gat ttt gca act tat Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr 210 215 220	672
tac tgt caa cag ctt aat agt tac cct ccc act ttc ggc gga ggg acc Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr 225 230 235 240	720
aag gtg gaa atc aaa cgt gcg gcc gca Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala 245	747

<210> 184

<211> 249

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-098

<400> 184

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

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 20 25 30

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

Glu Trp Val Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Phe Tyr Ala
 50 55 60

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

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ala Val Ala Gly Thr His Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140

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

Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
245

<210> 185

<211> 747

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-103

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(747)

<223>

<400> 185

gcc atg gcc cag gtg cag ctg cag gag tcg ggg gga ggc gtg gtc cag	48
Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln	
1 5 10 15	

cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc	96
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
20 25 30	

agt agc tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg	144
Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	
35 40 45	

gag tgg gtg gca gtt ata tta tat gat gga agt gat aaa tac tat gca Glu Trp Val Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala 50 55 60	192
gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 65 70 75 80	240
acg ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val 85 90 95	288
tat tac tgt gcg aaa gtc gct gtg gct ggg gaa agc ttt gac tcc tgg Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ala Val Ala Gly Glu Ser Phe Asp Ser Trp 100 105 110	336
ggc cgg ggc acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly 115 120 125	384
gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac atc cag ttg acc cag Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Ser Thr Asp Ile Gln Leu Thr Gln 130 135 140	432
tct cca tct tcc gtg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr 145 150 155 160	480
tgt cgg gcg agt cag ggt att agc agc tgg tta gcc tgg tat cag cag Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln 165 170 175	528
aag cca ggg aaa gcc cct agg tcc ctg atc tat gat gca tcc agt ttg Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Ser Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu 180 185 190	576
caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct ggg aca gac Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp 195 200 205	624
ttt act ctc acc atc agc agc ctg cag cct gaa gat ttt gca act tac Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr 210 215 220	672
tat tgt caa cag gct gac agt ttc cgg atc acc ttc ggc caa ggg aca Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr 225 230 235 240	720
cga ctg gag att aaa cgt gcg gcc gca Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala 245	747

<210> 186

<211> 249

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-103

<400> 186

Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
 1 5 10 15
 Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 20 25 30
 Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 35 40 45
 Glu Trp Val Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala
 50 55 60
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ala Val Ala Gly Glu Ser Phe Asp Ser Trp
 100 105 110
 Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Leu Thr Gln
 130 135 140
 Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 145 150 155 160
 Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Ser Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 195 200 205
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
 245

<210> 187

<211> 759

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-104

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (759)

<223>

<400> 187

gac atg gcc cag gtg cag ctg cag gag tcg ggg gga ggc gtg gtc cag	48
Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln	
1 5 10 15	
cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc	96
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
20 25 30	
agt agc tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg	144
Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	
35 40 45	
gag tgg gtg gca act ata tca tat gat gga aat gtt aaa gac tat gca	192
Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Val Lys Asp Tyr Ala	
50 55 60	
gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac	240
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn	
65 70 75 80	
acg ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga act gag gac acg gct gtg	288
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val	
85 90 95	
tat tac tgt gcg aaa ata gtg gtg gtg acc gcc ctc gat gct ttt gat	336
Tyr Tyr Cys Ala Lys Ile Val Val Val Thr Ala Leu Asp Ala Phe Asp	
100 105 110	
atc tgg ggc caa ggg aca atg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt	384
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly	
115 120 125	

tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac atc cag ttg	432
Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Leu	
130 135 140	
acc cag tct cct tcc acc ctg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc	480
Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr	
145 150 155 160	
atc act tgc cgg gcc agt cag att ctt ggt cac tgg ttg ccc ttg tcc	528
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Leu Gly His Trp Leu Pro Leu Ser	
165 170 175	
tgg tat cag cag aaa cca ggt aaa gcc cct aaa ctg ctg atc tct aag	576
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Lys	
180 185 190	
gcg tct agt tta gaa agt gga gtc cca cca agg ttc agc ggc agt gga	624
Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly	
195 200 205	
tct ggg tca gat ttc act ctg acc atc agc agc ctg cag ccc gat gat	672
Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp	
210 215 220	
ttt gca act tat tac tgc ctg caa tat cat gag tac ccg ctg acc ttc	720
Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr His Glu Tyr Pro Leu Thr Phe	
225 230 235 240	
ggc gga ggg acc aag ctg gag atc aaa cgt gcg gcc gca	759
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala	
245 250	

<210> 188

<211> 253

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-104

<400> 188

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

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

<210> 189

<211> 750

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-108

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(750)

<223>

<400> 189

gcc atg gcc gaa gtg cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cag Ala Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln 1 5 10 15	48
cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcg tct gga ttc acc ttc Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe 20 25 30	96
agt agc tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu 35 40 45	144
gag tgg gtg gca gtt ata tta tat gat gga agt gat aag ttc tat gca Glu Trp Val Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Phe Tyr Ala 50 55 60	192
gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag gac Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asp 65 70 75 80	240
acg ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val 85 90 95	288
tat tac tgt gcg aaa ttt atg ata gta gca gat gat gct ttt gat atc Tyr Tyr Cys Ala Lys Phe Met Ile Val Ala Asp Asp Ala Phe Asp Ile 100 105 110	336
tgg ggc caa ggg aca atg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser 115 120 125	384
ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac atc cag ttg acc Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Leu Thr 130 135 140	432
cag tct cca tcc tca ctg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile 145 150 155 160	480
act tgt cgg gcg agt cag ggc att agc agt cat tta gtc tgg tat cag Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser His Leu Val Trp Tyr Gln 165 170 175	528
cag aaa cca ggg aaa gcc cct aag tcc ctg atc tat gct gca tcc agt Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser 180 185 190	576
ttg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gaa tct gcg aca Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Glu Ser Ala Thr 195 200 205	624

gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct gaa gat ttt gca act Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr 210 215 220	672
tat tac tgc caa cag tat tac agt tac cct atc acc ttc ggc caa ggg Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly 225 230 235 240	720
aca cga ctg gag att aaa cgt gcg gcc gca Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala 245 250	750

<210> 190

<211> 250

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-108

<400> 190

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

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
20 25 30

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

Glu Trp Val Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Phe Tyr Ala
50 55 60

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

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Lys Phe Met Ile Val Ala Asp Asp Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser
115 120 125

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

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser His Leu Val Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Glu Ser Ala Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
245 250

<210> 191

<211> 744

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-120

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (744)

<223>

<400> 191

gcc atg gcc gag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta cag	48
Ala Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln	
1 5 10 15	
cct ggc agg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc	96
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	

20	25	30	
agt acc tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg Ser Thr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu 35 40 45			144
gag tgg gtg gca act ata tca tat gat gga agt att aaa gac tat gca Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Asp Tyr Ala 50 55 60			192
gac tcc gag aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac Asp Ser Glu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 65 70 75 80			240
acg ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val 85 90 95			288
tat tac tgt gcg aaa ggg ggg aag act gga gag ttt gac tac tgg ggc Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Gly Lys Thr Gly Glu Phe Asp Tyr Trp Gly 100 105 110			336
cag gga acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Ser Gly Gly 115 120 125			384
acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac atc cag ttg acc cag tct Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser 130 135 140			432
cct tcc acc ctg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act tgc Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys 145 150 155 160			480
cgg gcc agt cag ggc att aac agt tat tta gcc tgg tat cag caa gaa Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Glu 165 170 175			528
cca ggg aaa gcc cct aaa ctc ctg atc tat gct gca tcc act ttg caa Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln 180 185 190			576
agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct ggg aca gaa ttc Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe 195 200 205			624
act ctc aca atc agc agc ctg cag cct gaa gat ttt gca act tat tac Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr 210 215 220			672
tgt caa cag ctt aat agt tac ccc ttc act ttc ggc cct ggg acc aaa Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys 225 230 235 240			720
gtg gat atc aaa cgt gcg gcc gca Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala 245			744

<210> 192

<211> 248

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-120

<400> 192

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

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
20 25 30

Ser Thr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
35 40 45

Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Asp Tyr Ala
50 55 60

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

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Gly Lys Thr Gly Glu Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

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

Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Glu
165 170 175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln
180 185 190

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala
245

<210> 193

<211> 747

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-125

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (747)

<223>

<400> 193

gcc atg gcc cag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gtc cag	48
Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln	
1 5 10 15	
cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc	96
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
20 25 30	
agt agc tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg	144
Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	
35 40 45	
gag tgg gtg gca gtt ata tca tat gat gga agt gat aaa tac tat gca	192
Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala	
50 55 60	
gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac	240
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn	
65 70 75 80	
acg ctc tat ctg caa atg aac agc ttg aga gct gag gac acg gct gtg	288
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val	
85 90 95	
tat tac tgt gcg aag ata gca aca gct ggt acc ggg ttt gac tac tgg	336

Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Ile	Ala	Thr	Ala	Gly	Thr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	
			100					105					110			
ggc	cag	gga	acc	ctg	gtc	acc	gtc	tcg	agc	ggg	acg	ggc	ggg	tca	ggc	384
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Gly	
		115					120					125				
gga	acc	ggc	agc	ggc	act	ggc	ggg	tcg	acg	gac	atc	cag	atg	acc	cag	432
Gly	Thr	Gly	Ser	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Thr	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	
	130					135				140						
tot	cca	tot	tcc	gtg	tct	gca	tct	gta	gga	gac	aga	gtc	acc	atc	act	480
Ser	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	
145					150					155					160	
tgt	cgg	gcg	agt	cag	ggc	att	agc	agt	tat	tta	gcc	tggt	tat	cag	caa	528
Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	
				165					170					175		
aaa	cca	ggg	aaa	gcc	cct	aag	ctc	ctg	atc	tat	gat	gcc	tcc	agt	ttg	576
Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Ser	Leu	
			180					185					190			
gaa	agt	ggg	gtc	cca	tca	agg	ttc	agc	ggc	agt	gga	tct	ggg	aca	gaa	624
Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	
		195					200					205				
ttc	act	ctc	acc	atc	agc	agc	ctg	cag	cct	gat	gat	ttt	gca	act	tat	672
Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	
	210					215					220					
tac	tgt	caa	caa	ctt	aac	agt	tac	cca	ctc	act	ttc	ggc	gga	ggg	acc	720
Tyr	Cys	Gln	Gln	Leu	Asn	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	
225					230					235					240	
aag	gtg	gag	atc	aaa	cgt	gcg	gcc	gca								747
Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala								
				245												

<210> 194

<211> 249

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-125

<400> 194

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

Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe
			20					25					30		

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

Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala
50 55 60

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

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ile Ala Thr Ala Gly Thr Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu
180 185 190

Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu
195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
245

<210> 195

<211> 756

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-126

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (756)

<223>

<400> 195

gcc atg gcc cag gtc acc ttg aag gag tct ggt ccc acg ctg gtg aac	48
Ala Met Ala Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Asn	
1 5 10 15	
ccc aca cag acc ctc acg ttg acc tgc acc ttc tct ggg ttc tcg ctc	96
Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu	
20 25 30	
agc act ggt gga gtg ggt gtg ggc tgg ttc cgt cag ccc cca ggg aag	144
Ser Thr Gly Gly Val Gly Val Gly Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys	
35 40 45	
gcc ctg gag tgg ctt gca cgc att gat tgg gat gat gat aaa tac tac	192
Ala Leu Glu Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr	
50 55 60	
agc aca tct ctg aag acc agg ctc acc atc tcc aag gac acc tcc aaa	240
Ser Thr Ser Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys	
65 70 75 80	
atc cag gtg gtc ctt aca atg acc aac atg gac cct gtg gac aca gcc	288
Ile Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala	
85 90 95	
acg tat tac tgt gca cgg atg ggt ttc act gga acc tac ttt gac tac	336
Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Met Gly Phe Thr Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr	
100 105 110	
tgg ggc cag ggc acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca	384
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser	
115 120 125	
ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg cag tct gtg ctg act	432
Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Val Leu Thr	
130 135 140	
cag cca ccc tca gtg tca gtg gcc cca gga aag acg gcc agg att acc	480
Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr	
145 150 155 160	
tgt ggg gga aac aac att gga agt aaa agt gtg cac tgg tac cag cag	528
Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln	
165 170 175	

aag cca ggc cag gcc cct gtg ctg gtc atc tat tat gat agc gac cgg 576
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Tyr Asp Ser Asp Arg
180 185 190
ccc tca ggg atc cct gag cga ttc tct ggc tcc aac tct ggg aac acg 624
Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr
195 200 205
gcc acc ctg acc atc agc agg gtc gaa gcc ggg gat gag gct gac tat 672
Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220
tac tgt cag gtg tgg gat agt agt agt gat cat ccc tat gtc ttc gga 720
Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Tyr Val Phe Gly
225 230 235 240
act ggg acc aag ctg acc gtc cta ggt gcg gcc gca 756
Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
245 250

<210> 196

<211> 252

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-126

<400> 196

Ala Met Ala Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Asn
1 5 10 15
Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu
20 25 30
Ser Thr Gly Gly Val Gly Val Gly Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys
35 40 45
Ala Leu Glu Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr
50 55 60
Ser Thr Ser Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys
65 70 75 80
Ile Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala
85 90 95
Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Met Gly Phe Thr Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Val Leu Thr
130 135 140

Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr
145 150 155 160

Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

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

Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr
195 200 205

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

Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Tyr Val Phe Gly
225 230 235 240

Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
245 250

<210> 197

<211> 747

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-140

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(747)

<223>

<400> 197

```

gcc atg gcc cag atg cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc gtg gtc cag      48
Ala Met Ala Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
1          5          10          15

cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc      96
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
          20          25          30

agt agc tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg      144
Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
          35          40          45

gag tgg gtg gca gtt ata tta tat gat gga agt aat aaa tac tat gca      192
Glu Trp Val Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
          50          55          60

gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac      240
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
          65          70          75          80

gcg ttg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg      288
Ala Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
          85          90          95

tat tac tgt gcg aag gtg acc aac ccc gga gat gct ttt gat atc tgg      336
Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Thr Asn Pro Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
          100          105          110

ggc caa ggg acc atg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc      384
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly
          115          120          125

gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac atc cag atg acc cag      432
Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
          130          135          140

tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gtc gga gac aga gtc acc atc act      480
Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
          145          150          155          160

tgc cgg gca agt cag ggc att agc agt gct tta gcc tgg tat cag cag      528
Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
          165          170          175

aaa cca ggg aaa gct cct aag ctc ctg atc tat gat gcc tcc agt ttg      576
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu
          180          185          190

gaa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct ggg aca gat      624
Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
          195          200          205

ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct gaa gat ttt gca act tat      672
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
          210          215          220

tac tgt caa cag ttt aat agt tac ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc      720
Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
          225          230          235          240

aag gtg gaa atc aaa cgt gcg gcc gca      747
Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
          245

```

<210> 198

<211> 249

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-140

<400> 198

Ala Met Ala Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
1 5 10 15

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
20 25 30

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

Glu Trp Val Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
50 55 60

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

Ala Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Thr Asn Pro Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln
130 135 140

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

Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu

180								185				190				
Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	
							195					200				
Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	
						210								215		
Tyr	Cys	Gln	Gln	Phe	Asn	Ser	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	
					225										230	
Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala								
								245								

<210> 199

<211> 744

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-144

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(744)

<223>

<400> 199

gcc	atg	gcc	cag	gtg	cag	ctg	cag	gag	ttg	ggg	gga	ggc	gtg	gtc	cag	48
Ala	Met	Ala	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Leu	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	
1			5					10					15			
cct	ggg	agg	tcc	ctg	aga	ctc	tcc	tgt	gca	gcc	tct	gga	ttc	acc	ttc	96
Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	
			20					25				30				
ggg	agc	tat	ggc	atg	cac	tgg	gtc	cgc	cag	gct	ccg	ggc	aag	ggg	ctg	144
Gly	Ser	Tyr	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	
		35					40					45				
gag	tgg	gtg	gca	act	ata	tca	tat	gat	gga	agt	att	aaa	gac	tat	gca	192
Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ile	Lys	Asp	Tyr	Ala	
	50					55					60					
gac	tcc	gag	aag	ggc	cga	ttc	acc	atc	tcc	aga	gac	aat	tcc	aag	aac	240
Asp	Ser	Glu	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	
65				70						75				80		

aca ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val 85 90 95	288
tat tac tgt gcg aaa ggg ggg aag act gga gag ttt gac tac tgg ggc Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Gly Lys Thr Gly Glu Phe Asp Tyr Trp Gly 100 105 110	336
cag gga acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Ser Gly Gly 115 120 125	384
acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac atc cag ttg acg cag tct Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser 130 135 140	432
cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act tgc Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys 145 150 155 160	480
cgg gcc agt cag ggc att agc agt tat tta gcc tgg tat cag caa aaa Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys 165 170 175	528
cca ggg aaa ggc cct aag ctc ctg atc tat gct gca tcc act tta caa Pro Gly Lys Gly Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln 180 185 190	576
agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct ggg aca gac ttc Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe 195 200 205	624
agt ctc acc atc agt agc ctg cag cct gaa gat tta gca act tat tac Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr 210 215 220	672
tgc caa cag tat gat agt tac cct ctc act ttc ggc gga ggg acc aag Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys 225 230 235 240	720
gtg gaa atc aaa cgt gcg gcc gca Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala 245	744

<210> 200

<211> 248

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-144

<400> 200

Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Leu Gly Gly Gly Val Val Gln

1	5	10	15
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	20	25	30
Gly Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	35	40	45
Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Asp Tyr Ala	50	55	60
Asp Ser Glu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn	65	70	75
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val	85	90	95
Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Gly Lys Thr Gly Glu Phe Asp Tyr Trp Gly	100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly	115	120	125
Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser	130	135	140
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys	145	150	155
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys	165	170	175
Pro Gly Lys Gly Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln	180	185	190
Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe	195	200	205
Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr	210	215	220
Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys	225	230	235
Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala	245		

<210> 201

<211> 744

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-146

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(744)

<223>

<400> 201

gcc atg gcc gaa gtg cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc gtg gtc cag	48
Ala Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln	
1 5 10 15	
cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc	96
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
20 25 30	
agt agc tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct ccg ggc aag ggg ctg	144
Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	
35 40 45	
gag tgg gtg gca act ata tca tat gat gga agt att aaa gac tat gca	192
Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Asp Tyr Ala	
50 55 60	
gac tcc gag gag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac	240
Asp Ser Glu Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn	
65 70 75 80	
aca ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg	288
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val	
85 90 95	
tat tac tgt gcg aaa ggg ggg aag act gga gag ttt gac tac tgg ggc	336
Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Gly Lys Thr Gly Glu Phe Asp Tyr Trp Gly	
100 105 110	
cag ggc acc ctg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga	384
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly	
115 120 125	
acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gat gtt gtg atg act cag tct	432
Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Val Val Met Thr Gln Ser	
130 135 140	
cca gcc acc ctg tct gtg tct cca ggg gaa agc gcc aca ctc ttc tgc	480
Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu Phe Cys	

145	150	155	160	
agg gcc agt gag agt gtt tat agc aac ttg gcc tgg tat cag cac aaa				528
Arg Ala Ser Glu Ser Val Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys	165	170	175	
cct ggc cgg gct ccc agg ctc ctc atc tat ggt gca tcc acc agg gcc				576
Pro Gly Arg Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala	180	185	190	
act ggt atc cca gcc agg ttc gat ggc act ggg tct ggg aca gac ttc				624
Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Asp Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe	195	200	205	
aca ctc acc atc agc agc ctg cag tct gaa gat ttt gca gtt tat tac				672
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr	210	215	220	
tgt cag caa tat aat gac tgg ccg atc acc ttc ggc caa ggg aca cga				720
Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg	225	230	235	240
ctg gag att aaa cgt gcg gcc gca				744
Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala	245			

<210> 202

<211> 248

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-146

<400> 202

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

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Gly Lys Thr Gly Glu Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Val Val Met Thr Gln Ser
 130 135 140
 Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu Phe Cys
 145 150 155 160
 Arg Ala Ser Glu Ser Val Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys
 165 170 175
 Pro Gly Arg Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala
 180 185 190
 Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Asp Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg
 225 230 235 240
 Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala
 245

<210> 203

<211> 747

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-164

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(747)

<223>

<400> 203

gcc atg gcc gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gtc cag Ala Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln 1 5 10 15	48
cct ggg agg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe 20 25 30	96
agt agc tat ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu 35 40 45	144
gag tgg gtg gca gtt ata tca tat gat gga agc agt aaa tac tac gca Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala 50 55 60	192
gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn 65 70 75 80	240
acg ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val 85 90 95	288
tat tac tgt gcg aaa ggg tcc gtc ctc ggt gat gct ttt gat atc tgg Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Ser Val Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp 100 105 110	336
ggc caa ggg aca atg gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly 115 120 125	384
gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gac atc cag ttg acc cag Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Leu Thr Gln 130 135 140	432
tct cca tct tct gtg tct gca tct gta gga gac aga gtc acc atc act Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr 145 150 155 160	480
tgt cgg gcg agt cag ggt att agc agc tgg tta gcc tgg tat cag cag Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln 165 170 175	528
aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc tat gct gca tcc agt ttg Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu 180 185 190	576
caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct ggg aca gat Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp 195 200 205	624
ttc act ctc act atc agc agc ctg cag cct gaa gat ttt gca act tac Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr 210 215 220	672
tat tgt caa cag gct aac agt ttc ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr 225 230 235 240	720
aaa gtg gat atc aaa cgt gcg gcc gca Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala 245	747

<210> 204

<211> 249

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-164

<400> 204

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

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 20 25 30

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

Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala
 50 55 60

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

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Ser Val Leu Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

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

Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
 180 185 190

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
 225 230 235 240

Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala Ala
 245

<210> 205

<211> 786

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SO57

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(786)

<223>

<400> 205

gcc atg gcc cag gtg cag ctg gtg cag agc gga gcc gag gtg aag aag	48
Ala Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys	
1 5 10 15	

ccc ggc agc agc gtg aag gtg agc tgc aag gcc agc ggc ggc acc ttc	96
Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe	
20 25 30	

aac agg tac acc gtg aac tgg gtg aga cag gcc cca ggc cag ggc ctg	144
Asn Arg Tyr Thr Val Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu	
35 40 45	

gag tgg atg ggc ggc atc atc cct atc ttc ggc acc gcc aac tac gcc Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala 50 55 60	192
cag aga ttc cag ggc agg ctc acc atc acc gcc gac gag agc acc agc Gln Arg Phe Gln Gly Arg Leu Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser 65 70 75 80	240
acc gcc tac atg gag ctg agc agc ctg aga agc gat gac acc gcc gtg Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val 85 90 95	288
tac ttc tgc gcc agg gag aac ctg gat aac agc ggc acc tac tac tac Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Asn Leu Asp Asn Ser Gly Thr Tyr Tyr Tyr 100 105 110	336
ttc agc ggc tgg ttc gac ccc tgg ggc cag ggc acc ctg gtg acc gtc Phe Ser Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val 115 120 125	384
tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly 130 135 140	432
tcg acg cag agc gcc ctc acc cag ccc aga agc gtg agc ggc agc cct Ser Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro 145 150 155 160	480
ggc cag agc gtg acc atc agc tgc acc ggc acc agc agc gac atc ggc Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly 165 170 175	528
ggc tac aac ttc gtg agc tgg tat cag cag cac ccc ggc aag gcc cct Gly Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro 180 185 190	576
aag ctc atg atc tac gac gcc acc aag aga ccc agc ggc gtg ccc gac Lys Leu Met Ile Tyr Asp Ala Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp 195 200 205	624
aga ttc agc ggc agc aag agc ggc aac acc gcc agc ctc acc atc agc Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser 210 215 220	672
gga ctg cag gcc gag gac gag gcc gac tac tac tgc tgc agc tac gcc Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala 225 230 235 240	720
ggc gac tac acc cct ggc gtg gtg ttc ggc gga ggc acc aag ctt acc Gly Asp Tyr Thr Pro Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr 245 250 255	768
gtg cta ggt gcg gcc gca Val Leu Gly Ala Ala Ala 260	786

<210> 206

<211> 262

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SO57

<400> 206

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

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
20 25 30

Asn Arg Tyr Thr Val Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
35 40 45

Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala
50 55 60

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

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

Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Asn Leu Asp Asn Ser Gly Thr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Phe Ser Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro
145 150 155 160

Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly
165 170 175

Gly Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro
180 185 190

Lys Leu Met Ile Tyr Asp Ala Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
195 200 205

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser

210

215

220

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala
225 230 235 240

Gly Asp Tyr Thr Pro Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
245 250 255

Val Leu Gly Ala Ala Ala
260

<210> 207

<211> 524

<212> PRT

<213> Virus de la rabia

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Proteína G de la cepa ERA del virus de la rabia

<400> 207

Met Val Pro Gln Ala Leu Leu Phe Val Pro Leu Leu Val Phe Pro Leu
 1 5 10 15

Cys Phe Gly Lys Phe Pro Ile Tyr Thr Ile Leu Asp Lys Leu Gly Pro
 20 25 30

Trp Ser Pro Ile Asp Ile His His Leu Ser Cys Pro Asn Asn Leu Val
 35 40 45

Val Glu Asp Glu Gly Cys Thr Asn Leu Ser Gly Phe Ser Tyr Met Glu
 50 55 60

Leu Lys Val Gly Tyr Ile Leu Ala Ile Lys Met Asn Gly Phe Thr Cys
 65 70 75 80

Thr Gly Val Val Thr Glu Ala Glu Asn Tyr Thr Asn Phe Val Gly Tyr
 85 90 95

Val Thr Thr Thr Phe Lys Arg Lys His Phe Arg Pro Thr Pro Asp Ala
 100 105 110

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

Arg Cys His Pro His Val Asn Gly Val Phe Phe Asn Gly Ile Ile Leu
 370 375 380

Gly Pro Asp Gly Asn Val Leu Ile Pro Glu Met Gln Ser Ser Leu Leu
 385 390 395 400

Gln Gln His Met Glu Leu Leu Glu Ser Ser Val Ile Pro Leu Val His
 405 410 415

Pro Leu Ala Asp Pro Ser Thr Val Phe Lys Asp Gly Asp Glu Ala Glu
 420 425 430

Asp Phe Val Glu Val His Leu Pro Asp Val His Asn Gln Val Ser Gly
 435 440 445

Val Asp Leu Gly Leu Pro Asn Trp Gly Lys Tyr Val Leu Leu Ser Ala
 450 455 460

Gly Ala Leu Thr Ala Leu Met Leu Ile Ile Phe Leu Met Thr Cys Cys
 465 470 475 480

Arg Arg Val Asn Arg Ser Glu Pro Thr Gln His Asn Leu Arg Gly Thr
 485 490 495

Gly Arg Glu Val Ser Val Thr Pro Gln Ser Gly Lys Ile Ile Ser Ser
 500 505 510

Trp Glu Ser His Lys Ser Gly Gly Glu Thr Arg Leu
 515 520

<210> 208

<211> 23

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuVlambda1A

<400> 208

cagtctgtgc tgactcagcc acc

23

<210> 209

<211> 23

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuVlambda1B

<400> 209

cagtctgtgy tgacgcagcc gcc

23

<210> 210
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVlambda1C
 <400> 210
 cagtctgtcg tgacgcagcc gcc 23
 <210> 211
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVlambda2
 <400> 211
 cartctgccc tgactcagcc t 21
 <210> 212
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador BuVlambda3A
 <400> 212
 tcctatgwgcc tgactcagcc acc 23
 <210> 213
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVlambda3B
 <400> 213
 tcttctgagc tgactcagga ccc 23
 <210> 214
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Cebador HuVlambda4

<400> 214

cacgttatac tgactcaacc gcc

23

<210> 215

<211> 23

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuVlambda5

<400> 215

caggctgtgc tgactcagcc gtc

23

<210> 216

<211> 23

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador RuVlambda6

<400> 216

aattttatgc tgactcagcc cca

23

<210> 217

<211> 23

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuVlambda7/8

<400> 217

cagrcgtgtgg tgacycagga gcc

23

<210> 218

<211> 23

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuVlambda9

<400> 218

cwgccctgtgc tgactcagcc mcc

23

<210> 219

<211> 23

<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVkappa1B	
<400> 219	
gacatccagw tgacccagtc tcc	23
<210> 220	
<211> 23	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVkappa2	
<400> 220	
gatgttgta tgactcagtc tcc	23
<210> 221	
<211> 23	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVkappa3	
<400> 221	
gaaattgtgw tgacrcagtc tcc	23
<210> 222	
<211> 23	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVkappa4	
<400> 222	
gatattgtga tgaccacac tcc	23
<210> 223	
<211> 23	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVkappa5	
<400> 223	

gaaacgacac tcacgcagtc tcc	23
<210> 224	
<211> 23	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVkappa6	
<400> 224	
gaaattgtgc tgactcagtc tcc	23
<210> 225	
<211> 41	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVkappa1B-Sall	
<400> 225	
tgagcacaca ggtcgacgga catccagwtg acccagtctc c	41
<210> 226	
<211> 41	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVkappa2-Sall	
<400> 226	
tgagcacaca ggtcgacgga tgttgtgatg actcagtctc c	41
<210> 227	
<211> 41	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVkappa3B-Sall	
<400> 227	
tgagcacaca ggtcgacgga aattgtgwtg acrcagtctc c	41
<210> 228	
<211> 41	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	

<220>

<223> Cebador HuVkappa4B-Sall

<400> 228

tgagcacaca ggtcgacgga tattgtgatg acccacactc c

41

<210> 229

<211> 41

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuVkappa5-Sall

<400> 229

tgagcacaca ggtcgacgga aacgacactc acgcagtctc c

41

<210> 230

<211> 41

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuVkappa6-Sall

<400> 230

tgagcacaca ggtcgacgga aattgtgctg actcagtctc c

41

<210> 231

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuJkappa1-NotI

<400> 231

gagtcattct cgactgcgg ccgcacgttt gattccacc ttgtccc

48

<210> 232

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuJkappa2-NotI

<400> 232

gagtcattct cgactgcgg ccgcacgttt gatctccagc ttgtccc

48

<210> 233

<211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuJkappa3-NotI
 <400> 233
 gagtcattct cgactgcgg ccgcacgttt gatatccact ttgtccc 48
 <210> 234
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuJkappa4-NotI
 <400> 234
 gagtcattct cgactgcgg ccgcacgttt gatctccacc ttgtccc 48
 <210> 235
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuJkappa5-NotI
 <400> 235
 gagtcattct cgactgcgg ccgcacgttt aatctccagt cgtgtccc 48
 <210> 236
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVlambda1A-Sall
 <400> 236
 tgagcacaca ggtcgacgca gtctgtgctg actcagccac c 41
 <210> 237
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador BuVlambda1B-Sall

<400> 237
 tgagcacaca ggtcgacgca gtctgtgytg acgcagccgc c 41
 <210> 238
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVlambda1C-Sall
 <400> 238
 tgagcacaca ggtcgacgca gtctgtcgtg acgcagccgc c 41
 <210> 239
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVlambda2-Sall
 <400> 239
 tgagcacaca ggtcgacgca rtctgccctg actcagcct 39
 <210> 240
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVlambda3A-Sall
 <400> 240
 tgagcacaca ggtcgacgtc ctatgwgctg actcagccac c 41
 <210> 241
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVlambda3B-Sall
 <400> 241
 tgagcacaca ggtcgacgtc ttctgagctg actcaggacc c 41
 <210> 242
 <211> 41
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVlambda4B-Sall
 <400> 242
 tgagcacaca ggtcgacgca cgttactg actcaaccgc c 41
 <210> 243
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVlambda5B-Sall
 <400> 243
 tgagcacaca ggtcgacgca ggctgtgctg actcagccgt c 41
 <210> 244
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVlambda6-Sall
 <400> 244
 tgagcacaca ggtcgacgaa tttatgctg actcagcccc a 41
 <210> 245
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVlambda7/8-Sall
 <400> 245
 tgagcacaca ggtcgacgca grctgtggtg acycaggagc c 41
 <210> 246
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVlambda9-Sall
 <400> 246
 tgagcacaca ggtcgacgcw gcctgtgctg actcagccmc c 41

<210> 247
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuJlambda1-NotI
 <400> 247
 gagtcattct cgactgcgg ccgcacctag gacggtgacc ttgggtccc 48
 <210> 248
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador RuJlambda2/3-NotI
 <400> 248
 gagtcattct cgactgcgg ccgcacctag gacggtcagc ttgggtccc 48
 <210> 249
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuJlambda4/5-NotI
 <400> 249
 gagtcattct cgactgcgg ccgcacytaa aacggtgagc tgggtccc 48
 <210> 250
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVH1B/7A
 <400> 250
 cagrtgcagc tgggtgcartc tgg 23
 <210> 251
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Cebador HuVH1C	
<400> 251	
saggtccagc tggtcagtc tgg	23
<210> 252	
<211> 23	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVH2B	
<400> 252	
saggtgcagc tggaggagtc tgg	23
<210> 253	
<211> 23	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVH3B	
<400> 253	
saggtgcagc tggaggagtc tgg	23
<210> 254	
<211> 23	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVH3C	
<400> 254	
gaggtgcagc tggaggagwc ygg	23
<210> 255	
<211> 23	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVH4B	
<400> 255	
caggtgcagc tacagcagtg ggg	23
<210> 256	
<211> 23	

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVH4C
 <400> 256
 cagstgcagc tgcaggagtc sgg 23
 <210> 257
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVH5B
 <400> 257
 gargtgcagc tgggtgcagtc tgg 23
 <210> 258
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVH6A
 <400> 258
 caggtacagc tgcagcagtc agg 23
 <210> 259
 <211> 56
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVH1B/7A-Sfil
 <400> 259
 gtctctgcaa ctgcggccca gccggccatg gccagrtgc agctggtgca rtctgg 56
 <210> 260
 <211> 56
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador HuVH1C-Sfil
 <400> 260

gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccsaggtcc agctggtcca gtctgg	56
<210> 261	
<211> 56	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVH2B-Sfil	
<400> 261	
gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccagrtca cctgaagga gtctgg	56
<210> 262	
<211> 56	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVH3B-Sfil	
<400> 262	
gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccsaggtgc agctggtgga gtctgg	56
<210> 263	
<211> 56	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVH3C-Sfil	
<400> 263	
gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccaggtgc agctggtgga gwcygg	56
<210> 264	
<211> 56	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Cebador HuVH4B-Sfil	
<400> 264	
gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccaggtgc agctacagca gtgggg	56
<210> 265	
<211> 56	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	

<220>

<223> Cebador HuVH4C-Sfil

<400> 265

gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccagstgc agctgcagga gtcsgg

56

<210> 266

<211> 56

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuVH5B-Sfil

<400> 266

gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccgargtgc agctggtgca gtctgg 56

<210> 267

<211> 56

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuVH6A-Sfil

<400> 267

gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccaggtac agctgcagca gtcagg

56

<210> 268

<211> 36

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuJH1/2-XhoI

<400> 268

gagtcattct cgactcgaga cggtagaccag ggtgcc

36

<210> 269

<211> 36

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuJH3-XhoI

<400> 269

gagtcattct cgactcgaga cggtagacat tgtccc

36

<210> 270

<211> 36

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuJH4/5-XhoI

<400> 270

gagtcattct cgactcgaga cggtgaccag ggttcc

36

<210> 271

<211> 36

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuJH6-XhoI

<400> 271

gagtcattct cgactcgaga cggtgaccgt ggtccc

36

<210> 272

<211> 381

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de CR57

<400> 272

caggtgcagc	tggtgcagag	cggagccgag	gtgaagaagc	ccggcagcag	cgtgaagggtg	60
agctgcaagg	ccagcggcgg	caccttcaac	aggtacaccg	tgaactgggt	gagacaggcc	120
ccaggccagg	gcctggagtg	gatgggcggc	atcatcccta	tcttcggcac	cgccaactac	180
gccagagat	tcagggcag	gctcaccatc	accgccgacg	agagcaccag	caccgcctac	240
atggagctga	gcagcctgag	aagcgatgac	accgccgtgt	acttctgcgc	cagggagaac	300
ctggataaca	gcggcaccta	ctactacttc	agcggctggt	tcgaccctg	gggccagggc	360
accctggtga	ccgtgagctc	a				381

<210> 273

<211> 127

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de CR57

<400> 273

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

85 90 95

Ala Arg Glu Asn Leu Asp Asn Ser Gly Thr Tyr Tyr Tyr Phe Ser Gly
 100 105 110
 Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 274

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de CR57

<400> 274

cagagcgccc tcacccagcc cagaagcgtg agcggcagcc ctggccagag cgtgaccatc 60
 agctgcaccg gcaccagcag cgacatcggc ggctacaact tcgtgagctg gtatcagcag 120
 caccgccgca agggccctaa gtcacatgac tacgacgcca ccaagagacc cagcggcgtg 180
 cccgacagat tcagcggcag caagagcggc aacaccgcca gcctcaccat cagcggactg 240
 caggccgagg acgaggccga ctactactgc tgcagctacg ccggcgacta caccctggc 300
 gtggtgttcg gcggaggcac caagcttacc gtccta 336

<210> 275

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de CR57

<400> 275

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Ala Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Asp
85 90 95

Tyr Thr Pro Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 276

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CDR3 de CRJB

<400> 276

Arg Gln His Ile Ser Ser Phe Pro Trp Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 277

<211> 6778

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> vector pSyn-C03-HCgamma1

<400> 277

gacggatcgg gagatctccc gatccccctat ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg	60
ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtggt ggaggtcgct gagtagtgcg	120
cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc	180
ttagggtag gcgttttgcg ctgcttcgct aggtggtcaa tattggccat tagccatatt	240

attcattggt tatatagcat aaatcaatat tggctattgg ccattgcata cgttgatatcc	300
atatcataat atgtacattt atattggctc atgtccaaca ttaccgccat gttgacattg	360
attattgact agttattaat agtaatcaat tacgggggtca ttagttcata gcccatatat	420
ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggccgcct ggctgaccgc ccaacgaccc	480
ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag ggactttcca	540
ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgccac ttggcagtac atcaagtgt	600
tcatatgcc agtacgccc ctattgacgt caatgacggg aaatggcccg cctggcatta	660
tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg tattagtc	720
cgctattacc atgggtgatgc ggttttgga gtacatcaat gggcggtgat agcggttga	780
ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt tttggcacca	840
aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc aaatggg	900
taggcgtgta cgggtggagg tctatataag cagagctcgt ttagtgaacc gtcagatgc	960
ctggagacgc catccacgct gttttgacct ccatagaaga caccgggacc gatccagcct	1020
ccgcggccgg gaacggtgca ttggaagctg gcctggatgg cctgactctc ttaggtagcc	1080
ttgcagaagt tggctgtgag gcaactgggca ggtaagtatc aaggttaca gacaggttta	1140
aggagatcaa tagaaactgg gcttgtcgag acagagaaga ctcttgctt tctgataggc	1200
acctattggt cttactgaca tccactttgc ctttctctcc acaggtgtcc actcccagtt	1260
caattacagc tcgccaccat ggctgcccc ggttcctgt gggccctggg gatcagcacc	1320
tgcttggaa tccagcatgag cagcgctagc accaagggcc ccagcgtgtt cccctggcc	1380
cccagcagca agagcaccag cggcggcaca gccgccctgg gctgcctggg gaaggactac	1440
ttccccgagc ccgtgaccgt gagctggaac agcggcgccct tgaccagcgg cgtgcacacc	1500
ttccccgccg tgctgcagag cagcgccctg tacagcctga gcagcgtggg gaccgtgcc	1560
agcagcagcc tgggcacca gacctacatc tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc	1620
aaggtggaca aacgcgtgga gcccaagagc tgcgacaaga cccacacctg cccccctgc	1680
cctgcccccg agctgctggg cggaccctcc gtgttcctgt tccccccaa gcccaaggac	1740
accctcatga tcagccggac ccccgagggtg acctgcgtgg tgggtggacgt gagccacgag	1800
gaccccgagg tgaagttaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc	1860
aagccccggg aggagcagta caacagcacc taccgggtgg tgagcgtgct caccgtgctg	1920
caccaggact ggctgaacgg caaggagtac aagtgaagg tgagcaacaa ggccctgcct	1980
gcccccatcg agaagaccat cagcaaggcc aagggccagc cccgggagcc ccaggtgtac	2040
accctgcccc ccagccggga ggagatgacc aagaaccagg tgtccctcac ctgtctggtg	2100
aagggcttct accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac	2160

aactacaaga ccaccccccc tgtgctggac agcgacggca gcttcttcct gtacagcaag	2220
ctcaccgtgg acaagagccg gtggcagcag ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac	2280
gagggccctgc acaaccacta caccagaag agcctgagcc tgagccccgg caagtgataa	2340
tctagagggc ccgtttaaac ccgctgatca gcctcgactg tgccttctag ttgccagcca	2400
tctgttgttt gcccctcccc cgtgccttcc ttgaccctgg aaggtgccac tcccactgtc	2460
ctttcctaataaaaatgagga aattgcatcg cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg	2520
gggggtgggg tggggcagga cagcaagggg gaggattggg aagacaatag caggcatgct	2580
ggggatgcgg tgggctctat ggcttctgag gcggaagaa ccagctgggg ctctaggggg	2640
tatccccacg cgccctgtag cggcgatta agcgcgcggt gtgtgggtgt tacgcgcagc	2700
gtgaccgcta cacttgccag cgccctagcg cccgctcctt tcgctttctt cccttccttt	2760
ctcgccacgt tcgccggctt tccccgtcaa gctctaaatc gggggctccc tttaggggtc	2820
cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc aaaaaacttg attaggggtga tggttcacgt	2880
agtgggcat cgccctgata gacggttttt cgcccttga cgttgagtc cacttcttt	2940
aatagtggac tcttgttcca aactggaaca aactcaacc ctatctcggc ctattctttt	3000
gatttataag ggattttgcc gatttcggcc tattgggttaa aaaatgagct gatttaacaa	3060
aaatttaacg cgaattaatt ctgtggaatg tgtgtcagtt aggggtgtga aagtccccag	3120
gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca tgcatctcaa ttagtcagca accaggtgtg	3180
gaaagtcccc aggtccccca gcaggcagaa gtatgcaaag catgcatctc aattagtcag	3240
caaccatagt cccgccccta actccgcca tcccgcctt aactccgcc agttccgcc	3300
attctccgcc ccatggctga ctaattttt ttatttatgc agaggccgag gccgcctctg	3360
cctctgagct attccagaag tagtgaggag gcttttttg aggcctaggc ttttgcaaaa	3420
agctccccgg agcttgata tccattttcg gatctgatca agagacagga tgaggatcgt	3480
ttcgcatgat tgaacaagat ggattgcacg caggttctcc ggccgcttg gtggagaggc	3540
tattcggcta tgaactgggca caacagacaa tcggctgctc tgatgccgcc gtgttcggc	3600
tgtcagcgca gggcgcccg gttctttttg tcaagaccga cctgtccggt gccctgaatg	3660
aactgcagga cgaggcagcg cggctatcgt ggctggccac gacgggcgtt ccttgccgag	3720
ctgtgctcga cgttgctact gaagcgggaa gggactggct gctattgggc gaagtgccgg	3780
ggcaggatct cctgtcatct cacttgctc ctgccagaa agtatccatc atggctgatg	3840
caatgcggcg gctgcatacg cttgatccgg ctacctgcc attcgaccac caagcgaaac	3900
atcgcatcga gcgagcacgt actcggatgg aagccggctc tgcgatcag gatgatctgg	3960
acgaagagca tcaggggctc gcgccagccg aactgttcgc caggctcaag gcgcgcattg	4020

ccgacggcga ggatctcgtc gtgacccatg gcgatgcctg cttgccgaat atcatggtgg 4080
 aaaatggccg cttttctgga ttcatcgact gtggccggct ggggtgtggc gatcgctatc 4140
 aggacatagc gttggctacc cgtgatattg ctgaagagct tggcggcgaa tgggctgacc 4200
 gcttcctcgt gctttacggt atcgccgctc ccgattcgca gcgcacgccc ttctatcgcc 4260
 ttcttgacga gttcttctga gcgggactct ggggttcgaa atgaccgacc aagcgacgcc 4320
 caacctgcca tcacgagatt tcgattccac cgccgccttc tatgaaagg tgggcttcgg 4380
 aatcgttttc cgggacgccg gctggatgat cctccagcgc ggggatctca tgctggagtt 4440
 cttcgcccac cccaacttgt ttattgcagc ttataatggt taaaaataaa gcaatagcat 4500
 cacaaatttc acaaataaag ctttttttct actgcattct agttgtgggt tgtccaaact 4560
 catcaatgta tcttatcatg tctgtatacc gtcgacctct agctagagct tggcgtaatc 4620
 atggtcatag ctgtttcctg tgtgaaattg ttatccgctc acaattccac acaacatacg 4680
 agccggaagc ataaagtgtg aagcctgggg tgcctaata gtagagtaac tcacattaat 4740
 tgcgttgccg tcactgcccg ctttccagtc gggaaacctg tcgtgccagc tgcattaatg 4800
 aatcggccaa cgcgcgggga gagggcggtt gcgtattggg cgctcttccg cttcctcgct 4860
 cactgactcg ctgcgctcgg tcgttcggct gcggcgagcg gtatcagctc actcaaaggc 4920
 ggtaatacgg ttatccacag aatcagggga taacgcagga aagaacatgt gagcaaaagg 4980
 ccagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg gcgtttttcc ataggctccg 5040
 cccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag aggtggcgaa acccgacagg 5100
 actataaaga taccaggcgt tccccctgg aagctccctc gtgcgctctc ctgttccgac 5160
 cctgccgctt accggatacc tgtccgcctt tctcccttcg ggaagcgtgg cgctttctca 5220
 tagctcacgc tgtaggtatc tcagttcggg gtaggtcggt cgctccaagc tgggctgtgt 5280
 gcacgaaccc ccggttcagc ccgaccgctg cgccttatcc ggtaactatc gtcttgagtc 5340
 caaccgggta agacacgact tatcgccact ggcagcagcc actggttaaca ggattagcag 5400
 agcgaggtat gtaggcgggt ctacagagtt cttgaagtgg tggcctaact acggctacac 5460
 tagaagaaca gtatttggtg tctgcgctct gctgaagcca gttaccttcg gaaaaagagt 5520
 tggtagctct tgatccggca aacaaaccac cgctggtagc ggtttttttg tttgcaagca 5580
 gcagattacg cgcagaaaaa aaggatctca agaagatcct ttgatctttt ctacggggtc 5640
 tgacgctcag tggaacgaaa actcacgtta agggattttg gtcatgagat tatcaaaaag 5700
 gatcttcacc tagatccttt taaattaaaa atgaagtttt aaatcaatct aaagtatata 5760
 tgagtaaaact tggctctgac gttaccaatg cttaatcagt gaggcacctc tctcagcgat 5820
 ctgtctatct cgttcatcca tagttgcctg actccccgct gtgtagataa ctacgatacg 5880
 ggagggctta ccctctggcc ccagtgctgc aatgataccg cgagaccac gctcacgggc 5940

```

tccagattta tcagcaataa accagccagc cggaagggcc gagcgagaa gtggtcctgc 6000
aactttatcc gcctccatcc agtctattaa ttgttgccgg gaagctagag taagtagttc 6060
gccagttaat agtttgcgca acgttggtgc cattgctaca ggcatcgtgg tgtcacgctc 6120
gtcgttttgg atggcttcat tcagctccgg ttcccaacga tcaaggcgag ttacatgac 6180
cccatgttg tgcaaaaaag cggttagctc cttcggctct ccgatcgttg tcagaagtaa 6240
gttgcccgca gtgttatcac tcatggttat ggcagcactg cataattctc ttactgtcat 6300
gccatccgta agatgctttt ctgtgactgg tgagtactca accaagtcac tctgagaata 6360
gtgtatgcgg cgaccgagtt gctcttgccc ggcgtcaata cgggataata ccgcgccaca 6420
tagcagaact ttaaaagtgc tcatcattgg aaaacgttct tcggggcgaa aactctcaag 6480
gatcttaccg ctgttgagat ccagttcgat gtaacccact cgtgcaccca actgatcttc 6540
agcatctttt actttcacca gcgtttctgg gtgagcaaaa acaggaaggc aaaatgccgc 6600
aaaaaaggga ataaggcgca cacggaatg ttgaatactc atactcttcc tttttcaata 6660
ttattgaagc atttatcagg gttattgtct catgagcgga tacatatttg aatgtattta 6720
gaaaaataaa caaatagggg ttccgcgcac atttccccga aaagtgccac ctgacgtc 6778

```

<210> 278

<211> 6283

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Vector pSyn-C04-Clambda

<400> 278

```

gacggatcgg gagatctccc gatcccctat ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg 60
ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtcgct gagtagtgcg 120
cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgttaa ttaacatgaa 180
gaatctgctt aggggttaggc gttttgcgct gcttcgctag gtggtcaata ttggccatta 240
gccatattat tcattgggta tatagcataa atcaatattg gctattggcc attgcatacg 300
ttgtatccat atcataatat gtacatttat attggctcat gtccaacatt accgccatgt 360
tgacattgat tattgactag ttattaatag taatcaatta cggggtcatt agttcatagc 420
ccatatatgg agttccgctg tacataactt acggtaaatg gcccgccctgg ctgaccgccc 480
aacgaccccc gccattgac gtcaataatg acgtatgttc ccatagtaac gccaataggg 540

```

actttccatt gacgtcaatg ggtggagtat ttacggtaaa ctgccactt ggcagtacat	600
caagtgtatc atatgccaaag tacgccccct attgacgtca atgacggtaa atggcccgcc	660
tggcattatg cccagtacat gaccttatgg gactttccta cttggcagta catctacgta	720
ttagtcatcg ctattaccat ggtgatgcgg ttttggcagt acatcaatgg gcgtggatag	780
cggtttgact cacggggatt tccaagtctc caccctattg acgtcaatgg gagtttgttt	840
tggcaccaaa atcaacggga ctttccaaaa tgtcgtaca actccgcccc attgacgcaa	900
atgggcggta ggcgtgtacg gtgggaggtc tatataagca gagctcgttt agtgaaccgt	960
cagatcgctt ggagacgcca tccacgctgt tttgacctc atagaagaca ccgggaccga	1020
tccagcctcc gcggccggga acggtgcatt ggaatcgatg actctcttag gtagccttgc	1080
agaagttggt cgtgaggcac tgggcaggta agtatcaagg ttacaagaca ggtttaagga	1140
gatcaataga aactgggctt gtcgagacag agaagactct tgcgtttctg ataggcacct	1200
attggtctta ctgacatcca ctttgccttt ctctccacag gtgtccactc ccagttcaat	1260
tacagctcgc caccatggcc tgccccggtt tcctgtgggc cctggtgatc agcacctgcc	1320
tcgagatccc cggaccgagg ccgcaagctt accgtgctgg gccagcccaa ggccgctccc	1380
agcgtgaccc tgttcccccc ctctccgag gagctgcagg ccaacaaggc caccctggtg	1440
tgcctcatca ggcacttcta ccctggcgcc gtgaccgtgg cctggaaggc cgacagcagc	1500
cccgtaagg ccggtgtgga gaccaccacc cccagcaagc agagcaacaa caagtacgcc	1560
gccagcagct acctgagcct caccgagcag cagtggaaga gccaccggag ctacagctgc	1620
caggtgaccc acgagggcag caccgtggag aagaccgtgg ccccaccga gtgcagctaa	1680
tagacttaag tttaaaccgc tgatcagcct cgactgtgcc ttctagttgc cagccatctg	1740
ttgtttgccc ctccccgtg ccttcttga ccctggaagg tgccactccc actgtccttt	1800
cctaataaaa tgaggaaatt gcatcgcat gtctgagtag gtgtcattct attctggggg	1860
gtgggggtggg gcaggacagc aagggggagg attgggaaga caatagcagg catgctgggg	1920
atgcggtggg ctctatggct tctgaggcgg aaagaaccag ctggggctct agggggatc	1980
cccacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga	2040
ccgctacact tgccagcgcc ctagcgcccg ctctttcgc tttcttccct tcctttctcg	2100
ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc taaatcgggg gctcccttta gggttccgat	2160
ttagtgcttt acggcacctc gacccccaaa aacttgatta gggatgaggt tcacgtagtg	2220
ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtccacg ttctttaata	2280
gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaaccctat ctcggtctat tcttttgatt	2340
tataagggat tttggccatt tcggcctatt ggttaaaaaa tgagctgatt taacaaaaat	2400
ttaacgcgaa ttaattctgt ggaatgtgtg tcagttaggg tgtggaaagt cccaggtc	2460

cccagcaggc agaagtatgc aaagcatgca tctcaattag tcagcaacca ggtgtgga 2520
 gtccccaggc tccccagcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt agtcagcaac 2580
 catagtcccg cccctaactc cgcccatccc gccctaact ccgccagtt ccgccattc 2640
 tccgccccat ggctgactaa ttttttttat ttatgcagag gccgaggccg cctctgcctc 2700
 tgagctattc cagaagtagt gaggaggctt ttttgaggc ctaggctttt gcaaaaagct 2760
 cccgggagct tgtatatcca ttttcggatc tgatcagcac gtgatgaaa agcctgaact 2820
 caccgcgacg tctgtcgaga agtttctgat cgaaaagttc gacagcgtct ccgacctgat 2880
 gcagctctcg gagggcgaag aatctcgtgc tttcagcttc gatgtaggag ggcgtggata 2940
 tgtcctgcgg gtaaataget gcgccgatgg tttctacaaa gatcgttatg tttatcgga 3000
 ctttgcacg gccgcgctcc cgattccgga agtgcttgac attggggaat tcagcgagag 3060
 cctgacctat tgcatctccc gccgtgcaca ggggtgtcacg ttgcaagacc tgcctgaaac 3120
 cgaactgccc gctgttctgc agccggtcgc ggaggccatg gatgcgatcg ctgcggccga 3180
 tcttagccag acgagcgggt tcggccatt cggaccgcaa ggaatcggtc aatacactac 3240
 atggcgtgat ttcatatgcy cgattgctga tccccatgtg tatcactggc aaactgtgat 3300
 ggacgacacc gtcagtgcgt ccgtcgcgca ggctctcgat gagctgatgc tttgggccga 3360
 ggactgcccc gaagtccggc acctcgtgca cgcggatttc ggctccaaca atgtcctgac 3420
 ggacaatggc cgcataacag cggtcattga ctggagcgag gcgatgttcg gggattccca 3480
 atacgaggtc gccaacatct tcttctggag gccgtggtt gcttgatgg agcagcagac 3540
 gcgctacttc gagcggaggc atccggagct tgaggatcg ccgcggctcc gggcgatat 3600
 gctccgcatt ggtcttgacc aactctatca gagcttggtt gacggcaatt tcgatgatgc 3660
 agcttgggcy cagggtcgat gcgacgcaat cgtccgatcc ggagccggga ctgtcgggcy 3720
 tacacaaatc gccgcagaa gcgcggccgt ctggaccgat ggctgtgtag aagtactcgc 3780
 cgatagtgga aaccgacgcc ccagcactcg tccgaggga aaggaatagc acgtgctacg 3840
 agatttcgat tccaccgcg cttctatga aaggttggc ttcggaatcg tttccggga 3900
 cgcgggctgg atgatcctcc agcgcgggga tctcatgctg gagttcttcg cccacccaa 3960
 cttgtttatt gcagcttata atggttacia ataaagcaat agcatcacia atttcacaaa 4020
 taaagcattt ttttactgc attctagttg tggttgtcc aaactcatca atgtatctta 4080
 tcatgtctgt ataccgtcga cctctagcta gagcttggcy taatcatggt catagctgtt 4140
 tcctgtgtga aattgttatc cgtcacaaat tccacacaa atacgagccg gaagcataaa 4200
 gtgtaaagcc tggggtgcct aatgagtgag ctaactcaca ttaattgcgt tgcgctcact 4260
 gccgcgtttc cagtcgggaa acctgctgtg ccagctgcat taatgaatcg gccaacgcgc 4320

```

ggggagagggc ggtttgcgta ttgggcgctc ttccgcttcc tcgctcactg actcgctgcg 4380
ctcggctcggt cggtgcggc gagcggtatc agctcactca aaggcggtaa tacggttatc 4440
cacagaatca ggggataacg caggaaagaa catgtgagca aaaggccagc aaaaggccag 4500
gaaccgtaaa aaggccgcgt tgcgtggcgtt ttcccatagg ctccgcccc ctgacgagca 4560
tcacaaaaat cgacgctcaa gtcagagggtg gcgaaacccg acaggactat aaagatacca 4620
ggcgtttccc cctggaagct ccctcgctgc ctctcctgtt ccgaccctgc cgcttaccgg 4680
atacctgtcc gcctttctcc cttcgggaag cgtggcgctt tctcatagct cacgctgtag 4740
gtatctcagt tcggtgtagg tcgttcgctc caagctgggc tgtgtgcacg aacccccgt 4800
tcagcccgac cgctgcgcct tatccgtaa ctatcgtctt gagtccaacc cggtaaagaca 4860
cgacttatcg ccaactggcag cagccactgg taacaggatt agcagagcga ggtatgtagg 4920
cgggtgtaca gagttcttga agtggtggcc taactacggc tacactagaa gaacagtatt 4980
tggtatctgc gctctgctga agccagttac cttcggaaaa agagttggtg gctcttgatc 5040
cggcaaacaa accaccgctg gtagcgggtt ttttgtttgc aagcagcaga ttacgcgcag 5100
aaaaaaagga tctcaagaag atcctttgat cttttctacg gggctcgacg ctcagtggaa 5160
cgaaaactca cgtaaggga ttttggtcat gagattatca aaaaggatct tcacctagat 5220
ccttttaaat taaaaatgaa gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc 5280
tgacagttac caatgcttaa tcagtgagge acctatctca gcgatctgtc tatttcgttc 5340
atccatagtt gcctgactcc cgcctgtgta gataactacg atacgggagg gcttaccatc 5400
tggtcccgagt gctgcaatga taccgcgaga cccacgctca ccggtccag atttatcagc 5460
aataaaccag ccagccggaa gggccgagcg cagaagtggc cctgcaactt tatccgcctc 5520
catccagtc attaattgtt gccgggaagc tagagtaagt agttcgccag ttaatagttt 5580
gcgcaacggt gttgccattg ctacaggcat cgtgggtgca cgcctcgtcgt ttggtatggc 5640
ttcattcagc tccggttccc aacgatcaag gcgagttaca tgatcccca tgttgtgcaa 5700
aaaagcgggt agctccttcg gtcctccgat cgttgtcaga agtaagttgg ccgcagtgtt 5760
atcactcatg gttatggcag cactgcataa ttctcttact gtcatgcat ccgtaagatg 5820
cttttctgtg actggtgagt actcaaccaa gtcattctga gaatagtga tgcggcgacc 5880
gagttgctct tgcccggcgt caatacggga taataccgcg ccacatagca gaactttaa 5940
agtgtcatc attggaaaac gttcttcggg gcgaaaactc tcaaggatct taccgctgtt 6000
gagatccagt tcgatgtaac ccactcgtgc acccaactga tcttcagcat cttttacttt 6060
caccagcgtt tctgggtgag caaaaacagg aaggcaaaat gccgcaaaaa aggggaataag 6120
ggcgacacgg aaatgttgaa tactcatact cttccttttt caatattatt gaagcattta 6180
tcagggttat tgtctcatga gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa ataaacaaat 6240

```

aggggttccg cgcacatttc cccgaaaagt gccacctgac gtc

6283

<210> 279

<211> 6267

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Vector pSyn-C05-Ckappa

<400> 279

gacggatcgg gagatctccc gatccccctat ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg	60
ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtcgct gagtagtgcg	120
cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgttaa ttaacatgaa	180
gaatctgctt agggttagtc gttttgcgct gcttcgctag gtggtcaata ttggccatta	240
gccatattat tcattgggta tatagcataa atcaatattg gctattggcc attgcatacg	300
ttgtatccat atcataatat gtacatttat attggctcat gtccaacatt accgccatgt	360
tgacattgat tattgactag ttattaatag taatcaatta cggggtcatt agttcatagc	420
ccatatatgg agttccgctg tacataactt acggtaaatg gccgcctgg ctgaccgcc	480
aacgaccccc gccattgac gtcaataatg acgtatgttc ccatagtaac gccaataggg	540
actttccatt gacgtcaatg ggtggagtat ttacggtaaa ctgcccactt ggaggtacat	600
caagtgtatc atatgccaaag tacgccccct attgacgtca atgacggtaa atggcccgcc	660
tggcattatg ccaggtacat gaccttatgg gactttccta cttggcagta catctacgta	720
ttagtcatcg ctattaccat ggtgatgcgg ttttggcagt acatcaatgg gcgtggatag	780
cggtttgact cagggggatt tccaagtctc caccctattg acgtcaatgg gagtttgttt	840
tggcaccaaa atcaacggga ctttccaaaa tgtcgtaaca actccgcccc attgacgcaa	900
atgggcggta ggcgtgtacg gtgggaggtc tatataagca gagctcgttt agtgaaccgt	960
cagatgcctt ggagacgcca tccacgctgt tttgacctcc atagaagaca ccgggaccga	1020
tccagcctcc gcggccggga acggtgcatt ggaatcgatg actctcttag gtagccttgc	1080
agaagttggc cgtgaggcac tgggcaggta agtatcaagg ttacaagaca ggtttaagga	1140
gatcaataga aactgggctt gtcgagacag agaagactct tgcgtttctg ataggcacct	1200
attggtctta ctgacatcca ctttgccttt ctctccacag gtgtccactc ccagttcaat	1260
tacagctcgc caccatggcc tgccccggct tcctgtgggc cctggtgatc agcacctgcc	1320

tcgagttcag	cggccctaag	cggaccgtgg	ccgctcccag	cgtgttcate	ttccccccct	1380
ccgacgagca	gctgaagagc	ggcaccgcca	gcgtggtgtg	cctgctgaac	aactttctacc	1440
cccgggaggc	caaggtgcag	tggaaggtgg	acaacgccct	gcagagcggc	aacagccagg	1500
agagcgtgac	cgagcaggac	agcaaggact	ccacctacag	cctgagcagc	accctcaccc	1560
tgagcaaggc	cgactacgag	aagcacaagg	tgtacgcctg	cgaggtgacc	caccagggcc	1620
tgagcagccc	cgtgaccaag	agcttcaacc	ggggcgagtg	ttaatagact	taagtttaaa	1680
ccgctgatca	gcctcgactg	tgctttctag	ttgccagcca	tctgttgttt	gccctcccc	1740
cgtgccttcc	ttgaccctgg	aaggtgccac	tcccactgtc	ctttcctaata	aaaatgagga	1800
aattgcatcg	cattgtctga	gtaggtgtca	ttotattctg	gggggtgggg	tggggcagga	1860
cagcaagggg	gaggattggg	aagacaatag	caggcatgct	ggggatgcgg	tgggctctat	1920
ggcttctgag	gcggaaagaa	ccagctgggg	ctctaggggg	tatccccacg	cgccctgtag	1980
cggcgcattha	agcgcggcgg	gtgtggtggt	tacgcgcagc	gtgacogcta	cacttgccag	2040
cgccctagcg	cccgtcctt	tcgctttctt	cccttccttt	ctcgccacgt	tcgcccggctt	2100
tccccgtcaa	gctctaaatc	gggggctccc	tttagggttc	cgatttagtg	ctttacggca	2160
cctcgacccc	aaaaaacttg	attaggggtga	tggttcacgt	agtgggcat	cgccctgata	2220
gacggttttt	cgccctttga	cgttgaggtc	cacgttcttt	aatagtggac	tcttgttcca	2280
aactggaaca	acaactcaacc	ctatctcggt	ctattctttt	gatttataag	ggattttggc	2340
catttcggcc	tattggttaa	aqaatgagct	gatttaacaa	aaatttaacg	cgaattaatt	2400
ctgtggaatg	tgtgtcagtt	aggggtgtga	aagtcccag	gctcccagc	aggcagaagt	2460
atgcaaagca	tgcattctcaa	ttagtcagca	accaggtgtg	gaaagtcccc	aggctcccca	2520
gcaggcagaa	gtatgcaaag	catgcatctc	aattagtcag	caaccatagt	cccggccccta	2580
actccgccc	tcccggcccct	aactccgccc	agttccgccc	attctccgccc	ccatggctga	2640
ctaatttttt	ttatttatgc	agaggccgag	gcccctctg	cctctgagct	attccagaag	2700
tagtgaggag	gcttttttg	aggcctaggc	ttttgcaaaa	agctcccggg	agcttgata	2760
tccattttcg	gatctgatca	gcacgtgatg	aaaaagcctg	aactcaccgc	gacgtctgtc	2820
gagaagtttc	tgatcgaaaa	gttcgacagc	gtctccgacc	tgatgcagct	ctcgaggggc	2880
gaagaatctc	gtgctttcag	cttcgatgta	ggagggcgtg	gatatgtcct	gcgggtaaat	2940
agctgcgcgg	atggtttcta	caaagatcgt	tatgtttatc	ggcactttgc	atcgggccg	3000
ctcccgatcc	cgggaagtgc	tgacattggg	gaattcagcg	agagcctgac	ctattgcatc	3060
tcccgcgctg	cacagggtgt	cacgttgcaa	gacctgcctg	aaaccgaact	gcccgtgtt	3120
ctgcagccgg	tcggggaggc	catggatgcg	atcgctgcgg	ccgatottag	ccagacgagc	3180
gggttcggcc	cattcggacc	acaaggaatc	ggtcaataca	ctacatggcg	tgatttcata	3240

tgcgcgattg ctgatcccca tgtgtatcac tggcaaaactg tgatggacga caccgtcagt	3300
gcgtccgtcg cgcaggctct cgatgagctg atgctttggg ccgaggactg ccccgaaagtc	3360
cggcacctcg tgcacgcgga tttcggctcc aacaatgtcc tgacggacaa tggccgcata	3420
acagcggcca ttgactggag cgaggcgatg ttcggggatt cccaatacga ggtcgccaac	3480
atcttcttct ggaggccgtg gttggcttgt atggagcagc agacgcgcta cttcgagcgg	3540
aggcatccgg agcttgacag atcgccgcgg ctccgggggt atatgctccg cattggtctt	3600
gaccaactct atcagagctt ggttgacggc aatttcgatg atgcagcttg ggcgcagggg	3660
cgatgcgacg caatcgctcg atccggagcc gggactgtcg ggcgtacaca aatcgccccg	3720
agaagcgcgg ccgtctggac cgatggctgt gtagaagtac tcgccgatag tggaaaccga	3780
cgccccagca ctcgctcgag ggcaaaggaa tagcacgtgc tacgagattt cgattccacc	3840
gccgccttct atgaaagggt gggcttcgga atcgttttcc gggacgcggg ctggatgatc	3900
ctccagcgcg gggatctcat gctggagtcc ttcgcccacc ccaacttggt tattgcagct	3960
tataatggtt acaaataaag caatagcatc acaaatttca caaataaagc atttttttca	4020
ctgcattcta gttgtgggtt gtccaaactc atcaatgtat cttatcatgt ctgtataccg	4080
tcgacctcta gctagagctt ggcgtaatca tggatcatag tgtttcctgt gtgaaattgt	4140
tatccgctca caattccaca caacatacga gccggaagca taaagtgtaa agcctggggg	4200
gcctaataag tgagctaact cacattaatt gcgttgcgct cactgccccg tttccagtcg	4260
ggaaaccctg cgtgccagct gcattaatga atcgccaac gcgcggggag aggcgggttg	4320
cgtattgggc gctcttccgc ttcctcgctc actgactcgc tgcgctcggt cgttcggctg	4380
cggcgagcgg tatcagctca ctcaaaggcg gtaatacggg tatccacaga atcaggggat	4440
aacgcaggaa agaacatgtg agcaaaaggc cagcaaaagg ccaggaaccg taaaaaggcc	4500
gcgttgctgg cgtttttcca taggctccgc cccctgacg agcatcaca aaatcgacgc	4560
tcaagtcaga ggtggcgaaa cccgacagga ctataaagat accaggcggt tccccctgga	4620
agctccctcg tgcgctctcc tgttccgacc ctgccgctta ccggatacct gtccgccttt	4680
ctcccttcgg gaagcgtggc gctttctcat agctcacgct gtaggtatct cagttcggtg	4740
taggtcgttc gctccaagct gggctgtgtg caogaaoccc ccgttcagcc cgaccgctgc	4800
gccttatccg gtaactatcg tcttgagtcc aacccggtaa gacacgactt atcgccactg	4860
gcagcagcca ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg taggcgggtgc tacagagttc	4920
ttgaagtggg ggcctaacta cggctacact agaagaacag tatttggtat ctgcgctctg	4980
ctgaagccag ttaccttcgg aaaaagagtt ggtagctctt gatccggcaa acaaaccacc	5040
gctggtagcg gtttttttgt ttgcaagcag cagattacgc gcagaaaaaa aggatctcaa	5100

gaagatcctt tgatcttttc tacggggtct gacgctcagt ggaacgaaaa ctcacgttaa 5160
 gggatttttg tcatgagatt atcaaaaagg atcttcacct agatcctttt aaattaaaaa 5220
 tgaagtttta aatcaatcta aagtatatat gagtaaacctt ggtctgacag ttaccaatgc 5280
 ttaatcagtg aggcacctat ctcagcgatc tgtctatttc gttcatccat agttgcctga 5340
 ctccccgtcg tgtagataac tacgatacgg gagggcttac catctggccc cagtgcctga 5400
 atgataccgc gagaccacg ctcaccggct ccagatttat cagcaataaa ccagccagcc 5460
 ggaaggggcg agcgcagaag tggctctgca actttatccg cctccatcca gtctattaat 5520
 tgttgccggg aagctagagt aagtagttcg ccagttaata gtttgcgcaa cgttggtgcc 5580
 attgctacag gcatcggtgt gtcacgctcg tcgtttggtt tggcttcatt cagctccggt 5640
 tccaacgat caaggcgagt tacatgatcc cccatgttgt gcaaaaaagc ggtagctcc 5700
 ttcggtcttc cgatcgttgt cagaagtaag ttggccgagc tgttatcact catggttatg 5760
 gcagcactgc ataattctct tactgtcatg ccatccgtaa gatgcttttc tgtgactggt 5820
 gagtactcaa ccaagtcatt ctgagaatag tgtatgcggc gaccgagttg ctcttgcccg 5880
 gcgtcaatac gggataatac cgcgccacat agcagaactt taaaagtgt catcattgga 5940
 aaacgttctt cggggcgaaa actctcaagg atcttaccgc tgttgagatc cagttcgatg 6000
 taaccctctc gtgcacccaa ctgatcttca gcatctttta ctttcaccag cgtttctggg 6060
 tgagcaaaaa caggaaggca aaatgccgca aaaaagggaa taagggcgac acggaaatgt 6120
 tgaatactca tactcttctt ttttcaatat tattgaagca tttatcaggg ttattgtctc 6180
 atgagcggat acatatttga atgtatttag aaaaataaac aaataggggt tccgcgcaca 6240
 tttccccgaa aagtgccacc tgacgtc 6267

<210> 280

<211> 46

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido 5H-B

<400> 280

acctgtcttg aattctccat ggccgagggt cagctggtgg agtctg

46

<210> 281

<211> 47

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido 5H-C

<400> 281

acctgtcttg aattctccat ggcccagggtg cagctgggtg agtctgg	47
<210> 282	
<211> 49	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Oligonucleótido 5H-C-long	
<400> 282	
acctgtcttg aattctccat ggcccagggtg cagctgggtg agtctgggg	49
<210> 283	
<211> 50	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Oligonucleótido 5H-F	
<400> 283	
acctgtcttg aattctccat ggcccagggtg cagctgcagg agtccggccc	50
<210> 284	
<211> 47	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Oligonucleótido 5H-H	
<400> 284	
acctgtcttg aattctccat ggccgagggtg cagctgggtgc agtctgg	47
<210> 285	
<211> 47	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Oligonucleótido 5H-I	
<400> 285	
acctgtcttg aattctccat ggccgagggtg cagctgctgg agtctgg	47
<210> 286	
<211> 47	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	

<220>

<223> Oligonucleótido 5H-M

<400> 286

acctgtcttg aattctccat ggcccaggtg acctgaagg agtctgg

47

<210> 287

<211> 47

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sy3H-A

<400> 287

gcccttggtg ctacgcctgg agacgggtcac cagggtgccc tggcccc

47

<210> 288

<211> 47

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sy3H-C

<400> 288

gcccttggtg ctacgcctgg agacgggtcac ggtggtgccc tggcccc

47

<210> 289

<211> 54

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sy3H-C-long

<400> 289

gcccttggtg ctacgcctgg agacgggtcac ggtggtgccc ttgccccaga cgtc

54

<210> 290

<211> 47

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sy3H-D

<400> 290

gcccttggtg ctacgcctgg acacgggtcac catggtgccc tggcccc

47

<210> 291

<211> 47	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> oligonucleótido sy3H-E	
<400> 291	
gccccttggtg ctagcgctgg acacgggtcac cagggtgccc cggcccc	47
<210> 292	
<211> 44	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Oligonucleótido 3L-B	
<400> 292	
tttccttag cggccgcgac tcacctagga cggtcagctt ggtc	44
<210> 293	
<211> 44	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Oligonucleótido 5K-B	
<400> 293	
acctgtctcg agtttccat ggctgacatc cagatgaccc agtc	44
<210> 294	
<211> 55	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Oligonucleótido 5K-C	
<400> 294	
acctgtctcg agtttccat ggctgacatc cagatgaccc agtctccatc ctccc	55
<210> 295	
<211> 47	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Oligonucleótido 5K-G	

<400> 295	
acctgtctcg agttttccat ggctgacatc gtgatgaccc agtctcc	47
<210> 296	
<211> 47	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Oligonucleótido 5K-K	
<400> 296	
acctgtctcg agttttccat ggctgccatc cagatgaccc agtctcc	47
<210> 297	
<211> 44	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Oligonucleótido 5K-M	
<400> 297	
acctgtctcg agttttccat ggctgacatc cagctgaccc agtc	44
<210> 298	
<211> 44	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Oligonucleótido 5K-N	
<400> 298	
acctgtctcg agttttccat ggctgacatc cagatgactc agtc	44
<210> 299	
<211> 44	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Oligonucleótido 5K-O	
<400> 299	
acctgtctcg agttttccat ggctgccatc cagctgaccc agtc	44
<210> 300	
<211> 44	
<212> ADN	

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido 5K-Q
 <400> 300
 acctgtctcg agttttccat ggctgagatc gtgatgactc agtc 44
 <210> 301
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido 5L-E
 <400> 301
 acctgtctcg agttttccat ggcttcctac gtgctgactc agccg 45
 <210> 302
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido 5L-F
 <400> 302
 acctgtctcg agttttccat ggctcagtc gtgctgactc agcc 44
 <210> 303
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido 5L-G
 <400> 303
 acctgtctcg agttttccat ggcttcctac gtgctgactc agcc 44
 <210> 304
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sy3K-F
 <400> 304
 gctgggggcg gccacggtcc gcttgatctc caccttggtc cc 42

<210> 305

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sy3K-I

<400> 305

gctgggggcg gccacggtcc gcttgatctc cagccgtgtc cc

42

<210> 306

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sy3K-J

<400> 306

gctgggggcg gccacggtcc gcttgatctc cagcttggtc cc

42

<210> 307

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sy3K-K

<400> 307

gctgggggcg gccacggtcc gcttgatgtc caccttggtc cc

42

<210> 308

<211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sy3L-A

<400> 308

ccagcacggt aagcttcagc acggtcacct tgggtccagt tcc

43

<210> 309

<211> 43

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sy3L-C
 <400> 309
 ccagcacggt aagcttcagc acggtcagct tggcgcctcc gcc 43
 <210> 310
 <211> 37
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sy3L-D
 <400> 310
 ccagcacggt aagcttcaac acggtcagct ggggtccc 37
 <210> 311
 <211> 52
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Oligonucleótido sy5L-A
 <400> 311
 acctgtctcg agttttccat ggcttcctcc gagctgaccc aggaccctgc tg 52
 <210> 312
 <211> 756
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> scFv SOJB
 <400> 312

```

gccatggccc agatcacccct gaaggagacc ggccccaccc tggatgaagcc caccagacc      60
ctcaccctca cctgcacctt cagcggcttc agcctgagca ccagcggcgt gggcgtgggc      120
tggatcagac agccccctgg caaggccctg gagtgggtga ccctcatcta ctgggacgac      180
gacaagagat acagccccag cctgggagaac agggtgacca tccggaagga caccagcaag      240
aaccagggtg ccctcaccat gaccaacatg gacccccctg ataccggcac ctactactgc      300
gccacaggc agcacatcag cagcttcccc tggttcgaca gctggggcca gggcacactg      360
gtgaccgtct cgagcgggtac gggcggttca ggcggaaccg gcagcggcac tggcgggtcg      420
acgagctacg tgctaccca gccccccagc gtgagcgtgg cccctggcaa gaccgccaga      480
atcaactgcg gcggaacaa catcgagtac cggagcgtgc actggtatca gcagaagagc      540
ggccaggccc ccgtggccgt gatctacgac aacagcgaca gacctagcgg catccccgag      600
agattcagcg gcagcaagag cggcaacacc gccaccctca ccatcagcag agtggaggcc      660
ggcgacgagg ccgactacta ctgccagggtg tgggacatca gcagcgatgt ggtgttcggc      720
ggaggcacca agcttaccgt gctagggtgcg gccgca                                756

```

<210> 313

<211> 252

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> scFv SOJB

<400> 313

```

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

Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu
          20          25          30

Ser Thr Ser Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
          35          40          45

Ala Leu Glu Trp Val Thr Leu Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr
          50          55          60

Ser Pro Ser Leu Glu Asn Arg Val Thr Ile Arg Lys Asp Thr Ser Lys
65          70          75          80

```

Asn Gln Val Ala Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Leu Asp Thr Gly
 85 90 95
 Thr Tyr Tyr Cys Ala His Arg Gln His Ile Ser Ser Phe Pro Trp Phe
 100 105 110
 Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Val
 130 135 140
 Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Arg
 145 150 155 160
 Ile Asn Cys Gly Gly Asn Asn Ile Glu Tyr Arg Ser Val His Trp Tyr
 165 170 175
 Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Ala Val Ile Tyr Asp Asn Ser
 180 185 190
 Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
 195 200 205
 Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala
 210 215 220
 Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ile Ser Ser Asp Val Val Phe Gly
 225 230 235 240
 Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
 245 250

<210> 314

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 314

Ser Leu Lys Gly Ala Cys Lys Leu Lys Leu Cys Gly Val Leu Gly
 1 5 10 15

<210> 315

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 315

Leu	Lys	Gly	Ala	Cys	Lys	Leu	Lys	Leu	Cys	Gly	Val	Leu	Gly	Leu
1				5					10					15

<210> 316

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 316

Lys	Gly	Ala	Cys	Lys	Leu	Lys	Leu	Cys	Gly	Val	Leu	Gly	Leu	Arg
1				5					10					15

<210> 317

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 317

Gly	Ala	Cys	Lys	Leu	Lys	Leu	Cys	Gly	Val	Leu	Gly	Leu	Arg	Leu
1				5					10					15

<210> 318

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 318

Ala	Cys	Lys	Leu	Lys	Leu	Cys	Gly	Val	Leu	Gly	Leu	Arg	Leu	Met
1				5					10					15

<210> 319

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 319

Cys Lys Leu Lys Leu Cys Gly Val Leu Gly Leu Arg Leu Met Asp
1 5 10 15

<210> 320

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 320

Lys Leu Lys Leu Cys Gly Val Leu Gly Leu Arg Leu Met Asp Gly
1 5 10 15

<210> 321

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 321

Leu Lys Leu Cys Gly Val Leu Gly Leu Arg Leu Met Asp Gly Thr
1 5 10 15

<210> 322

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 322

Lys Leu Cys Gly Val Leu Gly Leu Arg Leu Met Asp Gly Thr Trp
1 5 10 15

<210> 323

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 323

Gly	Phe	Gly	Lys	Ala	Tyr	Thr	Ile	Phe	Asn	Lys	Thr	Leu	Met	Glu
1				5					10					15

<210> 324

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 324

Phe	Gly	Lys	Ala	Tyr	Thr	Ile	Phe	Asn	Lys	Thr	Leu	Met	Glu	Ala
1				5					10					15

<210> 325

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 325

Gly	Lys	Ala	Tyr	Thr	Ile	Phe	Asn	Lys	Thr	Leu	Met	Glu	Ala	Asp
1				5					10					15

<210> 326

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 326

Lys	Ala	Tyr	Thr	Ile	Phe	Asn	Lys	Thr	Leu	Met	Glu	Ala	Asp	Ala
1				5					10					15

<210> 327

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 327

Ala	Tyr	Thr	Ile	Phe	Asn	Lys	Thr	Leu	Met	Glu	Ala	Asp	Ala	His
1				5					10					15

<210> 328

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 328

Tyr	Thr	Ile	Phe	Asn	Lys	Thr	Leu	Met	Glu	Ala	Asp	Ala	His	Tyr
1				5					10					15

<210> 329

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 329

Thr	Ile	Phe	Asn	Lys	Thr	Leu	Met	Glu	Ala	Asp	Ala	His	Tyr	Lys
1				5					10					15

<210> 330

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 330

Ile	Phe	Asn	Lys	Thr	Leu	Met	Glu	Ala	Asp	Ala	His	Tyr	Lys	Ser
1				5					10					15

<210> 331

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 331

Phe	Asn	Lys	Thr	Leu	Met	Glu	Ala	Asp	Ala	His	Tyr	Lys	Ser	Val
1				5					10					15

<210> 332

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 332

Ser	Leu	Lys	Gly	Ala	Cys	Lys	Leu	Lys	Leu	Cys	Gly	Val	Leu	Gly	Leu
1				5					10					15	

Arg	Leu	Met	Asp	Gly	Thr	Trp
			20			

<210> 333

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido

<400> 333

Gly	Phe	Gly	Lys	Ala	Tyr	Thr	Ile	Phe	Asn	Lys	Thr	Leu	Met	Glu	Ala
1				5					10					15	

Asp	Ala	His	Tyr	Lys	Ser	Val
			20			

<210> 334

<211> 2083

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de CR04-098

<220>

<221> Intrón

<222> (358)..(484)

<223>

<220>

<221> Intrón

<222> (779)..(1169)

<223>

<220>

<221> Intrón

<222> (1215)..(1332)

<223>

<220>

<221> Intrón

<222> (1663)..(1759)

<223>

<400> 334

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gcggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggctgtt atattatatg atggaagtga taaattctat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagtagca	300
gtggctggta cgcactttga ctactggggc cagggcaccc tggtgaccgt cagctcaggt	360
gagtgcgcc gcgagcccag aactggagc ctgaacctcg cggacagtta agaaccagg	420
ggcctctgcg ccctggggcc agctctgtcc cacaccggg tcacatggca ccacctctct	480
tgcagcctcc accaagggcc catcggtctt cccctggca ccctcctcca agagcacctc	540
tgggggcaca gcggccctgg gctgcctggc caaggactac ttccccgaac cggtgacggc	600
gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccgctg tcctacagtc	660
ctcaggactc tactccctca gcagcgtggg gaccgtgcc tccagcagct tgggcaccca	720
gacctacatc tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aagggtggaca agagagttgg	780
tgagaggcca gcacagggag ggaggggtgc tgctggaagc caggctcagc gctcctgcct	840
ggacgcatcc cggctatgca gtcccagtc agggcagcaa ggcaaggccc gtctgcctct	900
tcaccggag gcctctgcc gcccaactca tgctcaggga gagggctctt tggtttttt	960
cccaggctct gggcaggcac aggctaggtg cccctaacc aggcctgca cacaagggg	1020
caggtgctgg gctcagacct gccaaagacc atatccggga ggacctgcc cctgacctaa	1080
gccacccca aaggccaaac tctccactcc ctgagctcgg acaccttctc tcctcccaga	1140
ttccagtaac tcccaatctt ctctctgcag agcccaaata ttgtgacaaa actcacacat	1200
gccaccgtg ccaggtaag ccagcccagg cctcgccctc cagctcaagg cgggacaggt	1260
gccctagagt agcctgcac cagggacagg cccagccgg gtgtgacac gtccacctcc	1320
atctcttct cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa	1380
cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg	1440
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	1500
gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc	1560

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 1620
 gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggtgggac ccgtgggggtg 1680
 cgagggccac atggacagag gccggctcgg cccaccctct gccctgagag tgaccgctgt 1740
 accaacctct gtccctacag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc 1800
 ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc 1860
 cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac 1920
 gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa 1980
 gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa 2040
 ccactacag cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 2083

<210> 335

<211> 449

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada de CR04-098

<400> 335

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Phe 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 Val Ala Val Ala Gly Thr His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln 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 Leu Tyr 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 Arg 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 Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser 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

<210> 336

<211> 847

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera de CR04-098

<220>

<221> Intrón

<222> (322)..(526)

<223>

<400> 336

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctccac ttctggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa acgtaagtgc actttgcggc cgctaggaag aaactcaaaa	360

```

catcaagatt ttaaatacgc ttcttgggtct ccttgctata attatctggg ataagcatgc 420
tgttttctgt ctgtccctaa catgccctgt gattatccgc aaacaacaca cccaagggca 480
gaactttggt acttaaacac catcctgttt gcttctttcc tcaggaactg tggctgcacc 540
atctgtcttc atcttccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt 600
gtgcctgctg aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggagg tggataacgc 660
cctccaatcg ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta 720
cagcctcagc agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc 780
ctgcgaagtc acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga 840
gtgttag 847

```

<210> 337

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera de CR04-098

<400> 337

```

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 Gly Ile Arg Asn Asp
          20           25           30

```

```

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
          35           40           45

```

```

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Leu Asn Ser Tyr Pro Pro
          85           90           95

```

```

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Val Ala Ala Pro
100          105          110

```

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

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

REIVINDICACIONES

1. Molécula de unión que tiene actividad neutralizante contra el virus de la rabia, caracterizada por que la molécula de unión comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63, o una región variable de cadena pesada y ligera que tiene al menos un 80% de homología de secuencia con las mismas y en la que uno o más aminoácidos están alterados en comparación con la SEQ ID NO: 39 y la SEQ ID NO: 63 y que puede competir para unirse específicamente al virus de la rabia o a un fragmento del mismo con la molécula de unión que comprende la SEQ ID NO: 39 y la SEQ ID NO: 63, y que todavía tiene actividad neutralizante contra el virus de la rabia.
2. Molécula de unión según la reivindicación 1, caracterizada por que la molécula de unión es humana.
3. Molécula de unión según la reivindicación 1 ó 2, siendo la molécula de unión una IgG.
4. Inmunoconjugado que comprende una molécula de unión según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, comprendiendo el inmunoconjugado además al menos un agente terapéutico y/o agente detectable.
5. Molécula de ácido nucleico que codifica para una molécula de unión de según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.
6. Vector que comprende al menos una molécula de ácido nucleico según la reivindicación 5.
7. Célula huésped que comprende al menos un vector según la reivindicación 6.
8. Célula huésped según la reivindicación 7, que es una célula humana.
9. Método de producción de una molécula de unión según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, comprendiendo el método las etapas de:
 - a) cultivar una célula huésped según la reivindicación 7 u 8 en condiciones que conducen a la expresión de la molécula de unión, y opcionalmente,
 - b) recuperar la molécula de unión expresada.
10. Composición farmacéutica que comprende una molécula de unión según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, comprendiendo además la composición farmacéutica al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende al menos una molécula de unión adicional, que tiene actividad neutralizante contra el virus de la rabia y que se une a un epítipo diferente, no competitivo del virus de la rabia.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada por que la molécula de unión adicional comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 273 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 275.
13. Molécula de unión según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, inmunoconjugado según la reivindicación 4, o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 10-12 para su uso como un medicamento.
14. Molécula de unión según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, inmunoconjugado según la reivindicación 4, o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, para su uso en la profilaxis o para su uso en el tratamiento, o combinación de los mismos, de la rabia.
15. Kit que comprende al menos una molécula de unión según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, un inmunoconjugado según la reivindicación 4, o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, o una combinación de los mismos.

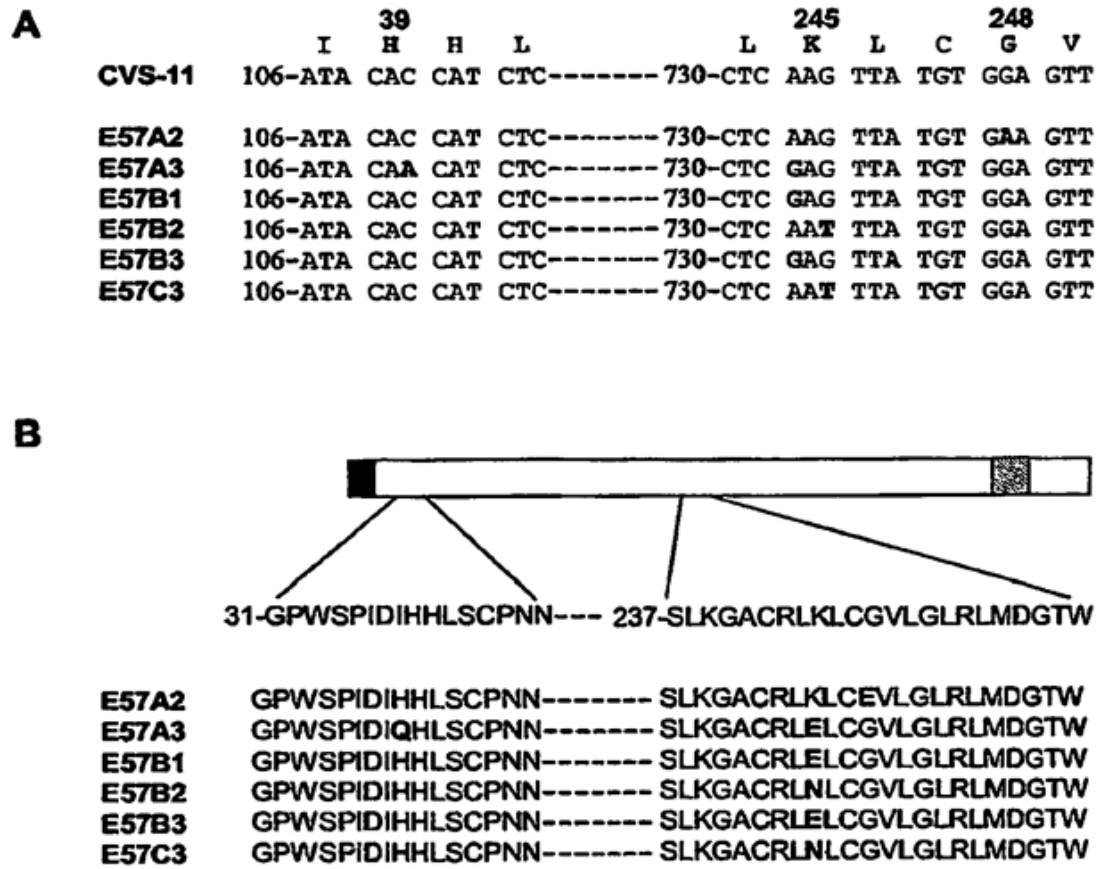


Figura 1

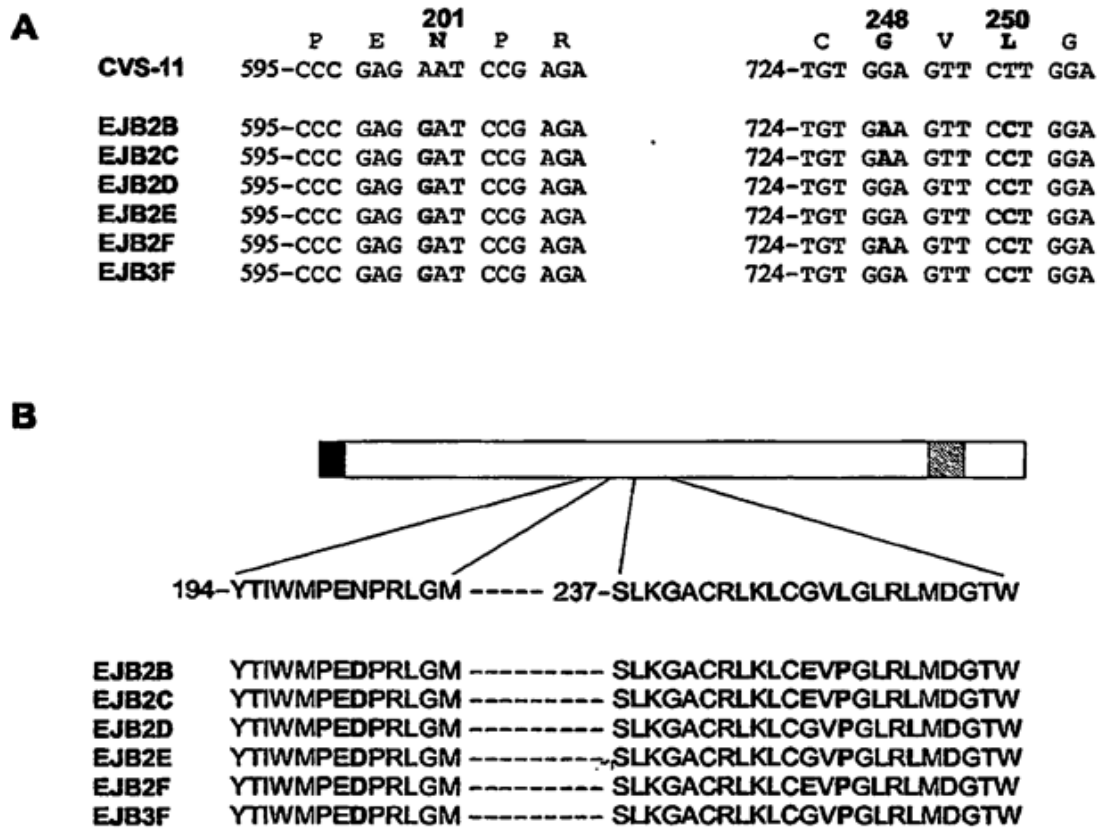


FIGURA 2

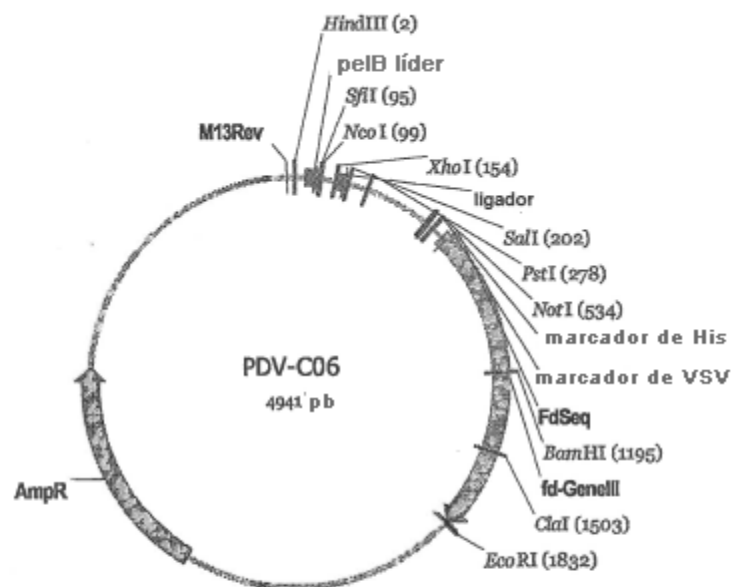


FIGURA 3

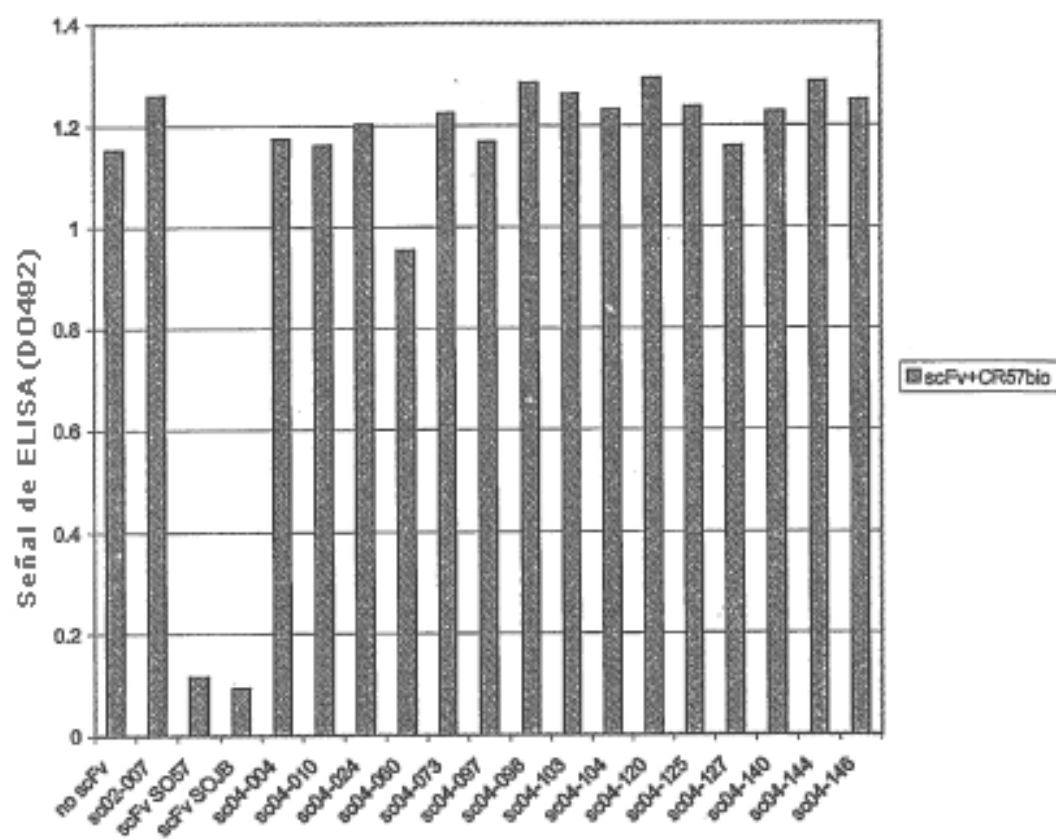


FIGURA 4

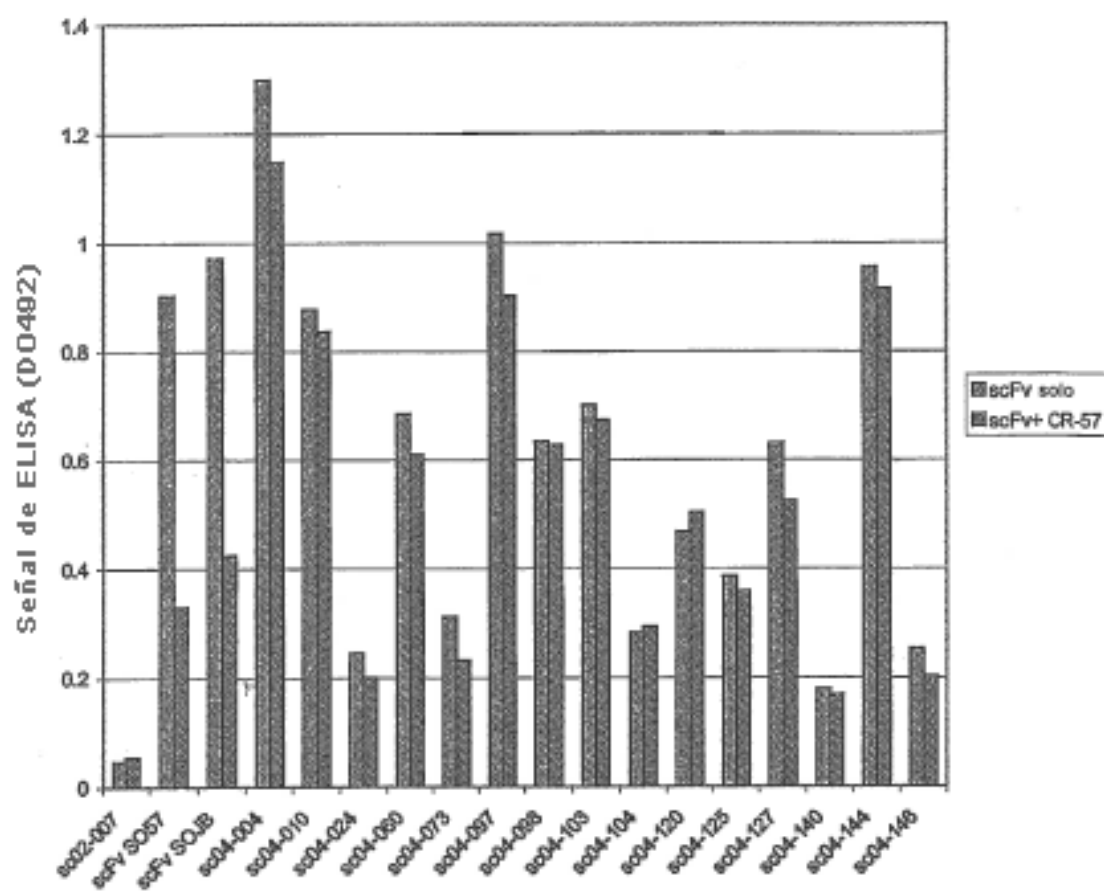


FIGURA 5

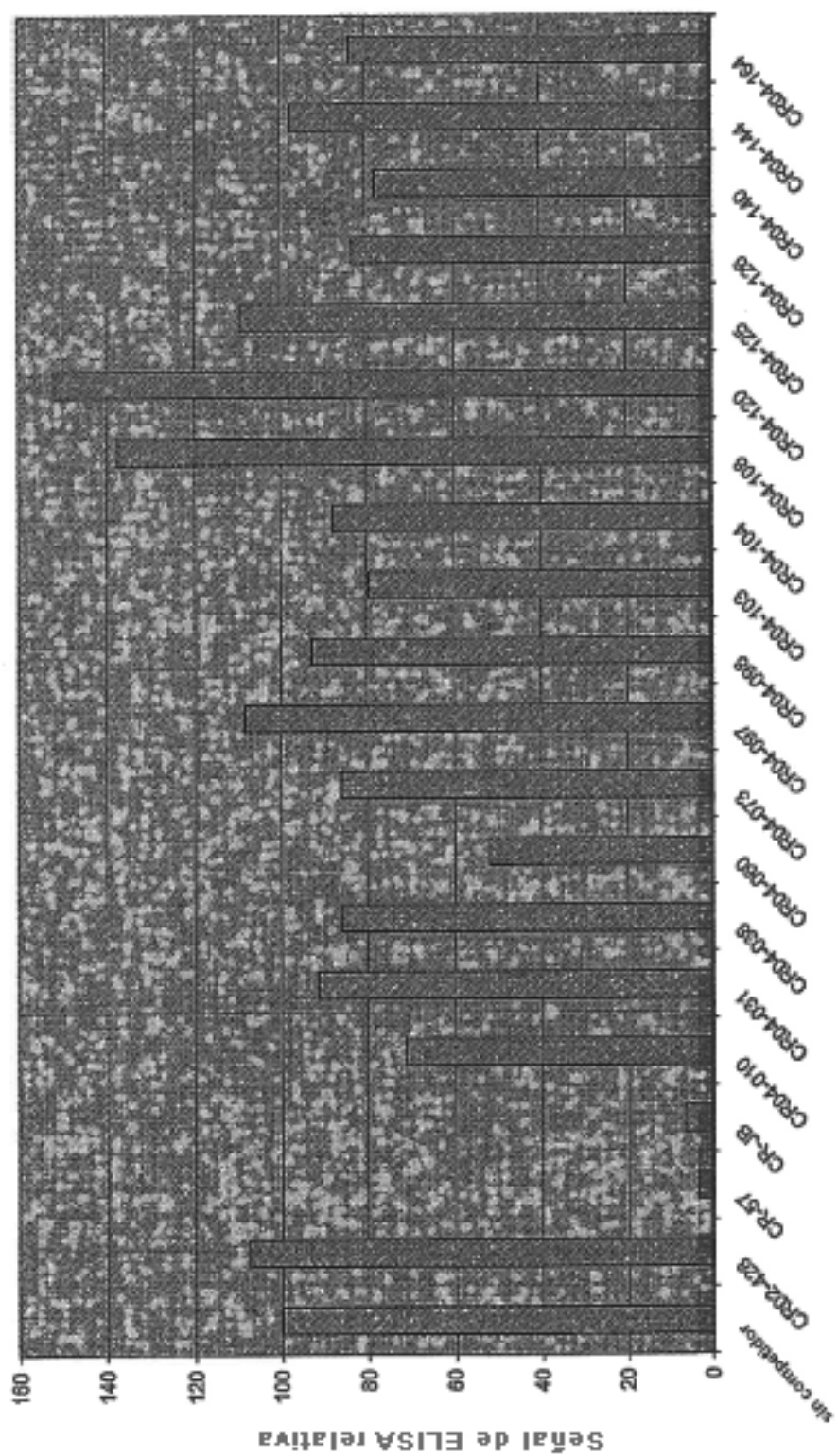


FIGURA 6

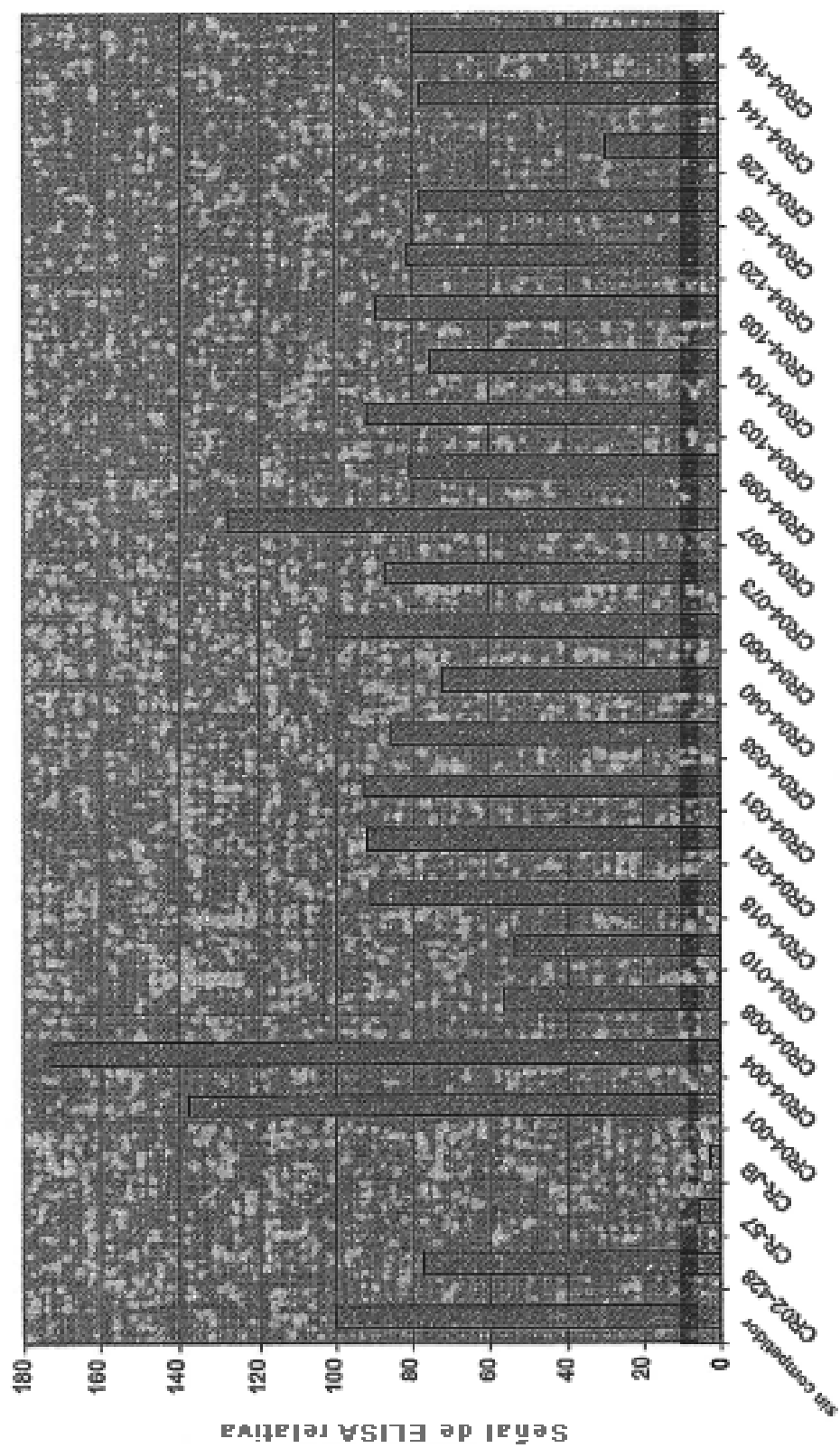


FIGURA 7

A	CVS-11	¹⁰³³ CGG ACC TGG AAT GAG ATC ATC
	E98-2, 4, 5, 6, 7	CGG ACC TGG GAT GAG ATC ATC
B	CVS-11	³³⁶ HYKSVRTWNEIIPSKGCL
	E98-2, 4, 5, 6, 7	HYKSVRTWDEIIPSKGCL

FIGURA 8



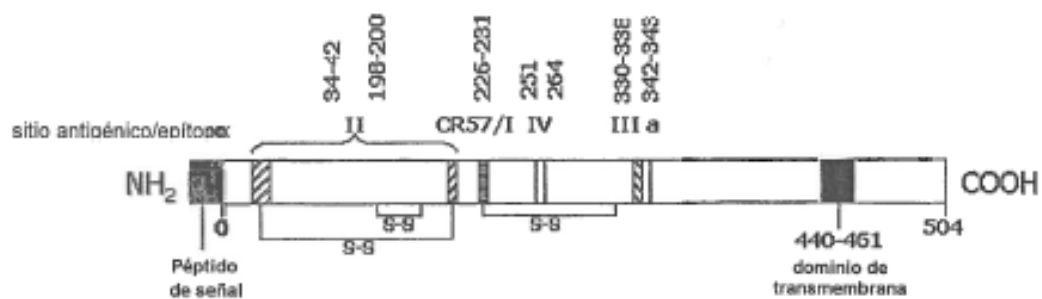


FIGURA 10