

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 710 976**

(51) Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014** **PCT/US2014/026159**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14151644**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014** **E 14714135 (2)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018** **EP 2970467**

(54) Título: **Anticuerpos anti-CD52**

(30) Prioridad:

15.03.2013 US 201361794576 P

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

29.04.2019

(73) Titular/es:

GENZYME CORPORATION (100.0%)
50 Binney Street
Cambridge, MA 02142, US

(72) Inventor/es:

QIU, HUAWEI;
WEI, RONNIE RONG;
PAN, CLARK QUN y
SENDAK, REBECCA

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 710 976 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos anti-CD52

Listado de secuencias

5 La presente solicitud contiene un Listado de secuencias que se ha presentado electrónicamente como un fichero de texto en formato ASCII y que se incorpora a la presente memoria por referencia en su totalidad. Dicho fichero de texto, creado el 11 de marzo de 2014, lleva el nombre 001662-0041-WO1_SL.txt y tiene un tamaño de 142.582 bytes.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere, en general, a anticuerpos y, más específicamente, a anticuerpos que tienen especificidad de unión para CD52 humana.

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos 61/794.576, presentada el 15 de marzo de 2013.

Antecedentes de la invención

15 CD52 es una proteína de superficie celular anclada a glucosilfosfatidilinositol (GPI, por sus siglas en inglés) glucosilada que se encuentra en abundancia (500 000 moléculas/célula) en una variedad de células linfocíticas normales y malignas (p. ej., linfocitos T y B). Véase, p. ej., Hale et al., J. Biol. Regul. Homeost. Agents 15:386-391 (2001); Huh et al., Blood 92: Abstract 4199 (1998); Elsner et al., Blood 88:4684-4693 (1996); Gilleece et al., Blood 82:807-812 (1993); Rodig et al., Clin. Cancer Res. 12:7174-7179 (2006); Ginaldi et al., Leuk. Res. 22:185-191 (1998).

20 CD52 se expresa a niveles bajos en células mieloídes tales como monocitos, macrófagos y células dendríticas, con escasa expresión en linfocitos citolíticos naturales maduros (NK, por sus siglas en inglés), neutrófilos y células madre hematológicas. *Id.* En total, CD52 está presente en al menos 95 % de todos los linfocitos y monocitos/macrófagos de sangre periférica humanos (Hale G, et al., "The CAMPATH-1 antigen (CD52)", *Tissue Antigens*, 35:178-327 (1990)). Las células epiteliales también producen CD52 en el epidídimo y el conducto deferente, y el esperma la adquiere durante el pasaje a través del aparato genital (Hale et al., 2001, supra; Domagala et al., *Med. Sci. Monit.* 7:325-331 (2001)). La función biológica exacta de CD52 permanece incierta, pero algunas evidencias sugieren que puede participar en la migración y coestimulación de los linfocitos T (Rowan et al., *Int. Immunol.* 7:69-77 (1995); Masuyama et al., *J. Exp. Med.* 189:979-989 (1999); Watanabe et al., *Clin. Immunol.* 120:247-259 (2006)).

30 Se han desarrollado diversos anticuerpos monoclonales anti-CD52. Campath-1H® (también conocido como alemtuzumab, Campath®, MabCampath®) es un anticuerpo monoclonal anti-CD52 humana humanizado que exhibe efectos citotóxicos potentes *in vitro* (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC, por sus siglas en inglés) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC, por sus siglas en inglés)). Alemtuzumab reconoce un epítopo que consiste en los cuatro aminoácidos del extremo carboxílico de la proteína CD52 madura y una porción del anclaje GPI cargado negativamente. Se han generado anticuerpos monoclonales anti-CD52 humana adicionales (véase, p. ej., WO2010/132659). Sin embargo, la afinidad de unión de algunos de estos anticuerpos disminuye durante el almacenamiento y en ciertas condiciones de pH y temperatura. Por lo tanto, existe la necesidad de anticuerpos anti-CD52 que tengan una tendencia reducida a sufrir este cambio.

Compendio de la invención

40 La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas. La invención presenta anticuerpos anti-CD52 humana que se han genomanipulado para conservar la afinidad de unión a lo largo del tiempo y en condiciones de pH y temperatura elevados. Los términos «anticuerpo» e «inmunoglobulina» se usan de manera intercambiable en la presente memoria. También se proporcionan ácidos nucleicos aislados, vectores y células hospedantes recombinantes que comprenden una secuencia que codifica una cadena ligera o cadena pesada del anticuerpo anti-CD52, y un método para preparar un anticuerpo anti-CD52.

45 Ab26 es un anticuerpo monoclonal anti-CD52 humana humanizado que tiene una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3 menos la secuencia señal y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de la SEQ ID NO: 4 menos la secuencia señal. Ab26 tiene afinidad de unión por CD52 y potencia reducidas a lo largo del tiempo durante el almacenamiento. De manera inesperada, hallamos que variantes de Ab26 con ciertas sustituciones simples de aminoácidos en la posición 11 de la CDR1 de cadena ligera (p. ej., los anticuerpos monoclonales Ab21, Ab16 y Ab20) no solo conservan o superan la afinidad de unión por CD52 humana de Ab26, sino que también demuestran una estabilidad significativamente mejorada en comparación con Ab26. Los anticuerpos variantes tales como Ab21, Ab16 y Ab20 han demostrado una potencia biológica comparable o

mejorada *in vitro* e *in vivo* en comparación con Ab26. Estas variantes son útiles para aplicaciones terapéuticas y de diagnóstico.

- 5 En la presente memoria se describe un anticuerpo anti-CD52 humana o fragmento de unión a antígeno que comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en donde dicha región variable de cadena pesada comprende: la CDR1 de cadena pesada de la SEQ ID NO: 7; la CDR2 de cadena pesada de la SEQ ID NO: 8; y la CDR3 de cadena pesada de la SEQ ID NO: 9, y en donde dicha región variable de cadena ligera comprende la CDR1 de cadena ligera de la SEQ ID NO: 86; la CDR2 de cadena ligera de la SEQ ID NO: 34; y la CDR3 de cadena ligera de la SEQ ID NO: 35. El residuo 11 en la SEQ ID NO: 86 puede ser, p. ej., K, R, Q, H, S, Y, A, D, E, F, I, L, M, N, T o V.
- 10 La región variable de cadena pesada del anticuerpo anti-CD52 o fragmento puede comprender la SEQ ID NO: 59. La región variable de cadena ligera del anticuerpo anti-CD52 o fragmento puede comprender una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 74, 78 y 79. Por ejemplo, las cadenas pesada y ligera del anticuerpo o fragmento de la invención pueden comprender: a) las SEQ ID NOs: 59 y 74, respectivamente; b) las SEQ ID NOs: 59 y 78, respectivamente; o c) las SEQ ID NOs: 59 y 79, respectivamente.
- 15 En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3 sin la secuencia señal. En realizaciones adicionales, el anticuerpo o fragmento comprende una secuencia de aminoácidos de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 49, 53 y 54. Por ejemplo, el anticuerpo o fragmento puede comprender (a) una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3 sin la secuencia señal y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de la SEQ ID NO: 49; (b)
- 20 una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3 sin la secuencia señal y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de la SEQ ID NO: 53; o (c) una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3 sin la secuencia señal y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de la SEQ ID NO: 54.
- 25 En algunas realizaciones, el anticuerpo de la invención es una inmunoglobulina G (IgG). En realizaciones adicionales, el anticuerpo comprende una región Fc humana (p. ej., una región Fc de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humana). La invención también abarca un fragmento de unión a antígeno de cualquiera de los anticuerpos de la invención, en donde dicho fragmento se selecciona del grupo que consiste en un fragmento scFv, un fragmento Fv, un fragmento Fab, un fragmento F(ab')2, un minicuerpo, un diacuerpo, un triacuerpo y un tetracuerpo.
- 30 En algunas realizaciones, el anticuerpo de la invención es monoclonal. En realizaciones adicionales, el anticuerpo y el fragmento de unión a antígeno es humanizado. La lisina del extremo C de la cadena pesada de un anticuerpo o fragmento de la invención se puede escindir opcionalmente.
- 35 La invención también se refiere a una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia nucleotídica que codifica la cadena pesada o un fragmento de unión a antígeno de esta, y la cadena ligera o un fragmento de unión a antígeno de esta, de un anticuerpo. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico aislada comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 101, 105, 106, 125, 129 o 130. La invención también abarca un vector recombinante (p. ej., un vector de expresión) que comprende dicha molécula de ácido nucleico. En algunas realizaciones, la invención abarca una célula hospedante aislada que comprende dicho vector.
- 40 La invención también abarca una línea celular aislada que produce un anticuerpo anti-CD52 o fragmento descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, la invención se refiere a un método para producir un anticuerpo anti-CD52 humana o un fragmento de unión a antígeno de este, que comprende (1) mantener la célula hospedante o la línea celular descritas en la presente memoria en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo o fragmento; y (2) recuperar el anticuerpo o fragmento.
- 45 La invención abarca una composición que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno descritos en la presente memoria y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable.
- 50 La invención se refiere a un método para tratar a un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, la invención abarca un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria (p. ej., esclerosis múltiple) en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, la invención abarca un método para tratar un cáncer (p. ej., leucemia linfocítica crónica) en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno descritos en la presente memoria. La invención también se refiere a un método para inhibir la angiogénesis en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno descritos en la presente memoria.
- 55 En algunas realizaciones, la invención se refiere al uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno descritos en la presente memoria para el tratamiento de, o la preparación de un medicamento para tratar, una enfermedad autoinmunitaria (p. ej., esclerosis múltiple) en un paciente que lo necesita. La invención también se refiere al uso del

anticuerpo o fragmento de unión a antígeno descritos en la presente memoria para el tratamiento de, o la preparación de un medicamento para tratar, un cáncer (p. ej., leucemia linfocítica crónica) en un paciente que lo necesita. La invención se refiere, además, al uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno descritos en la presente memoria para el tratamiento de la angiogénesis excesiva, o para la preparación de un medicamento para inhibir la angiogénesis, en un paciente que lo necesita.

5 Breve descripción de los dibujos

El fichero de la patente o solicitud contiene al menos un dibujo a colores. La Oficina proporcionará copias de la presente publicación de patente o solicitud de patente con dibujo(s) a colores a pedido y tras el pago de la tarifa correspondiente.

10 La Figura 1 representa resultados de una detección sistemática rápida de anticuerpos anti-CD52. El panel superior es un fluograma de la preparación de los anticuerpos. Las gráficas del panel del medio y las tablas del panel inferior muestran los resultados de los ensayos de unión BIACORE™ y las mediciones del nivel de expresión Octet.

15 La Figura 2 representa resultados de experimentos para la caracterización de anticuerpos anti-CD52 purificados. El panel superior es una fotografía de un gel de SDS-PAGE que muestra la separación de la cadena pesada y la cadena ligera de los anticuerpos anti-CD52. Los marcadores de peso molecular se muestran en el carril marcado con (M). La gráfica y tabla en los paneles inferiores muestran los resultados de los ensayos de unión BIACORE™.

La Figura 3 representa fotografías de geles de SDS-PAGE que muestran preparaciones de los anticuerpos Ab24 y Ab10 producidos en células CHO. Los geles también muestran un anticuerpo anti-CD52 testigo (TES) y el anticuerpo Ab1. El recorte de la especie de 100kD y LC se indican con flechas.

20 La Figura 4 representa una fotografía de un gel de SDS-PAGE que muestra la especie de 100kD encontrada en los anticuerpos Ab24 y Ab10 con una ilustración del dímero «de cadena pesada solo» a la derecha. También se muestran los resultados de la secuenciación del extremo N.

25 La Figura 5 representa resultados de experimentos para la caracterización adicional de anticuerpos anti-CD52. La tabla y gráficas muestran los resultados de los ensayos de unión BIACORE™ y las mediciones del nivel de expresión Octet. «KGN» se refiere a un anticuerpo anti-CD52 con la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3 y la secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 2.

30 La Figura 6 representa resultados de experimentos para la caracterización de la unión a CD52 de anticuerpos anti-CD52 purificados. El panel izquierdo es una fotografía de un gel de SDS-PAGE que muestra la cadena pesada y la cadena ligera del natural (TES) y otros anticuerpos. Los marcadores de peso molecular se muestran en el carril marcado con (M). La gráfica del panel derecho muestra los resultados de los ensayos de unión BIACORE™.

La Figura 7 es una gráfica que representa resultados de un ensayo CDC de un anticuerpo anti-CD52 testigo y los anticuerpos Ab21, Ab16 y Ab20.

35 La Figura 8 representa resultados de ensayos para determinar la actividad de reducción de células CD52+ de un anticuerpo anti-CD52 testigo (TES) y los anticuerpos Ab21, Ab16 y Ab20 en ratones transgénicos con CD52 humana. La gráfica a la izquierda muestra resultados de muestras de sangre. La gráfica a la derecha muestra resultados de muestras de bazo.

La Figura 9 muestra la secuencia de aminoácidos de una proteína CD52 humana natural (N.º de acceso a GenBank AAH00644.1) (SEQ ID NO: 1).

40 La Figura 10 muestra la secuencia de aminoácidos de cadena pesada de longitud completa de los anticuerpos Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25 y KGN (SEQ ID NO: 3) y la secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa del anticuerpo Ab26 (SEQ ID NO: 4). Las secuencias señal se indican en negrita y cursiva y las CDR están subrayadas.

45 La Figura 11 muestra la secuencia de ácido nucleico de cadena pesada de longitud completa de los anticuerpos Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25 y KGN (SEQ ID NO: 5) y las secuencias de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de los anticuerpos Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25 y KGN. Las secuencias señal están subrayadas y los marcos de lectura abiertos están en negrita.

50 La Figura 12 muestra las secuencias de aminoácidos de H-CDR1 (SEQ ID NO: 7), H-CDR2 (SEQ ID NO: 8), H-CDR3 (SEQ ID NO: 9), L-CDR2 (SEQ ID NO: 34) y L-CDR3 (SEQ ID NO: 35) de los anticuerpos Ab26, Ab1, Ab2,

Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24 y Ab25.

La Figura 13 muestra las secuencias de aminoácidos de L-CDR1 de los anticuerpos Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24 y Ab25.

5 La Figura 14 muestra las secuencias de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de los anticuerpos Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24 y Ab25. Las CDR están subrayadas.

10 La Figura 15 muestra las secuencias de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada y ligera de los anticuerpos Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24 y Ab25. Las CDR están subrayadas.

15 La Figura 16 muestra las secuencias de ácido nucleico del dominio variable de cadena pesada y los dominios variables de cadena ligera de los anticuerpos Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25 y KGN.

20 La Figura 17 representa los resultados de experimentos para caracterizar el anticuerpo Ab1 purificado a partir de células HEK293. La gráfica y tabla muestran resultados de ensayos BIACORE™ que miden la afinidad de Ab1 y dos preparaciones de Ab26 (TES1 y TES2) por un péptido de CD52. El panel superior derecho es una fotografía de un gel de SDS-PAGE reductor que muestra la cadena pesada (HC) y la cadena ligera (LC) de dos preparaciones de los anticuerpos Ab26 (TES1 y TES2) y Ab1.

25 La Figura 18 representa los resultados de experimentos para caracterizar el anticuerpo Ab1 purificado a partir de células CHO. Las gráficas muestran resultados de ensayos BIACORE™ que miden la afinidad del anticuerpo Ab1 (panel inferior) y el anticuerpo Ab26 (TES) (panel superior) por un péptido de CD52.

30 La Figura 19 es una gráfica que representa resultados de un ensayo CDC del anticuerpo Ab1 y el anticuerpo Ab26 (Testigo). Los resultados se expresan en unidades de fluorescencia relativas (UFR) como una función de la concentración final en mg/ml del anticuerpo.

35 La Figura 20 representa resultados de una detección sistemática de la estabilidad de anticuerpos anti-CD52. La gráfica del panel izquierdo superior muestra la K_D (nM) como una función del tiempo (semanas) a 45 °C y pH 7,2 para Ab26 (TES) y anticuerpos variantes. La gráfica del panel derecho superior muestra la afinidad con respecto a T0 como una función del tiempo (semanas) a 45 °C y pH 7,2 para Ab26 (TES) y anticuerpos variantes.

40 La Figura 21 representa resultados de experimentos que evalúan el efecto de la incubación en tampón de tres componentes sobre la estabilidad de anticuerpos anti-CD52. La gráfica del panel izquierdo superior muestra la K_D (nM) en la Semana 0, Semana 2 y Semana 4 a 37 °C y pH 7,5 para dos preparaciones de Ab26 (TES1 y TES2) y anticuerpos variantes. La gráfica del panel derecho superior muestra la K_D (nM) en la Semana 0, Semana 2 y Semana 4 a 45 °C y pH 7,4 para Ab26 (TES) y anticuerpos variantes.

45 La Figura 22 representa resultados de un análisis por cromatografía de exclusión por tamaños (SEC)-HPLC de Ab26 (TES), Ab21, Ab16 y Ab20 después de incubación a 45 °C.

Descripción detallada de la invención

50 La presente invención se basa en nuestro hallazgo de que ciertos anticuerpos anti-CD52 pierden estabilidad y demuestran afinidad de unión reducida a lo largo del tiempo durante el almacenamiento o en ciertas condiciones de pH y temperatura. La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas. Hemos generado anticuerpos variantes que comprenden sustituciones de aminoácidos en una única posición (la posición 11) en la CDR1 de cadena ligera (L-CDR1) de los anticuerpos originales. Hallamos que algunos de estos anticuerpos variantes demuestran no solo características de unión a antígeno y actividad biológica similares o mejoradas, incluso potencia *in vivo*, sino que también estabilidad mejorada, en comparación con el anticuerpo original.

55 En la presente memoria se describen anticuerpos anti-CD52 humana, fragmentos de unión a antígeno (es decir, porciones) de los anticuerpos, las cadenas ligeras de los anticuerpos, las cadenas pesadas de los anticuerpos, y fragmentos de estas cadenas ligeras o cadenas pesadas. En la presente memoria se describen anticuerpos maduros o cadenas de estos, tales como anticuerpos glucosilados, así como una proteína de anticuerpo inmaduro o precursor. También se describen en la presente memoria moléculas de ácido nucleico (p. ej., vectores) que codifican estas proteínas inmaduras o maduras, células hospedantes que comprenden dichos ácidos nucleicos, métodos para producir proteínas inmaduras y maduras y métodos para usar los anticuerpos.

60 Los anticuerpos y porciones de unión a antígeno de la presente invención se pueden usar para tratar a un sujeto que lo necesita, p. ej., un paciente humano, para una variedad de enfermedades y afecciones mediadas o causadas por

células que portan CD52, tales como ciertas indicaciones de enfermedades mediadas por la inmunidad (IMD, por sus siglas en inglés). Un mecanismo de acción puede ser uno en el que los anticuerpos anti-CD52 destruyen dichas células (p. ej., linfocitos o células cancerosas CD52⁺) al provocar la muerte celular. Por ejemplo, los anticuerpos se pueden usar para tratar enfermedades autoinmunitarias (p. ej., esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés), 5 artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, miositis y enfermedad de Wegener) a través de la destrucción de linfocitos, un tipo de inmunosupresión que se logra al reducir la población de linfocitos en circulación, p. ej., linfocitos T y/o linfocitos B, que resulta en linfopenia. Los anticuerpos de la invención también se pueden usar para tratar un cáncer, por ejemplo, leucemias (p. ej., leucemia linfocítica crónica) y linfomas (p. ej., linfoma no 10 hodgkiniano) o se pueden usar en el trasplante de tejidos (p. ej., trasplantes de órganos sólidos (p. ej., trasplante renal) y trasplantes de células madre). Los anticuerpos de la presente invención también se pueden usar para enriquecer células madre hematopoyéticas, por ejemplo, en aplicaciones *ex vivo* (véase, p. ej., Lim et al., *J. Hematology & Oncology* 1:19 (2008)).

Propiedades de unión a antígeno de los presentes anticuerpos

Los anticuerpos de la presente invención tienen especificidad de unión (p. ej., especificidad epitópica) para, o son 15 selectivos para unirse a, CD52 humana o una porción de esta. Estos anticuerpos se unen específicamente a una molécula de CD52, y no se unen específicamente a moléculas distintas de CD52. La unión específica entre un anticuerpo anti-CD52 y CD52 se puede determinar, por ejemplo, al medir la CE_{50} de unión del anticuerpo a células CD52⁺ mediante citometría de flujo. La unión específica se puede indicar mediante una CE_{50} menor que 10 µg/ml (p. ej., según se determina mediante citometría de flujo). Los anticuerpos descritos en la presente memoria pueden 20 tener especificidad de unión para una CD52 humana o un fragmento de esta. Los ensayos de unión se pueden llevar a cabo con una CD52 humana aislada o recombinante; péptidos derivados de CD52 humana; o células que expresan CD52 humana (p. ej., linfocitos T y/o B humanos, células hospedantes recombinantes que expresan un ácido nucleico que codifica CD52 humana o fracciones de membrana celular de dichas células). Además, los 25 anticuerpos pueden tener especificidad de unión para una o más formas de CD52 humana (p. ej., CD52 humana glucosilada; CD52 humana desglucosilada; CD52 humana no glucosilada; y variantes alélicas). En una realización, los anticuerpos tienen especificidad de unión para una CD52 humana de origen natural, endógeno o natural. La secuencia de aminoácidos de una CD52 humana natural se expone en la Figura 9 (SEQ ID NO: 1).

«Afinidad de unión a antígeno» es un término de la técnica que describe la intensidad de una interacción de unión y típicamente se refiere a la intensidad de unión general de un anticuerpo a su antígeno. En algunas realizaciones, el 30 presente anticuerpo se une a CD52 humana con una afinidad indicada por, p. ej., (1) una K_D ($K_D=K_{off}(kd)/K_{on}(ka)$) de 1×10^{-7} M o menor, preferiblemente 1×10^{-8} M o menor, más preferiblemente 1×10^{-9} M o menor, ventajosamente 1×10^{-10} M o menor, y lo más preferiblemente 1×10^{-11} M o 1×10^{-12} . Por ejemplo, la K_D varía de 100 nM a 1 pM (es decir, 35 1×10^{-7} a 1×10^{-12} M), de 50 nM a 1 pM, de 5 nM a 1 pM o de 1 nM a 1 pM. Una afinidad de unión a antígeno deseada también se puede indicar mediante una constante de disociación K_{off} de 5×10^{-1} s⁻¹ o menor, preferiblemente 1×10^{-2} s⁻¹ o menor, ventajosamente 1×10^{-3} s⁻¹ o menor, más preferiblemente 1×10^{-4} s⁻¹ o menor, todavía más preferiblemente 1×10^{-5} s⁻¹ o menor, y lo más preferiblemente 1×10^{-6} s⁻¹ o menor, según se determina mediante resonancia de 40 plasmiones superficiales. Por ejemplo, la constante de disociación K_{off} puede variar de 5×10^{-1} s⁻¹ a 1×10^{-7} s⁻¹, de 1×10^{-2} s⁻¹ a 1×10^{-6} s⁻¹, o de 5×10^{-3} s⁻¹ a 1×10^{-5} s⁻¹. Una intensidad de unión a antígeno deseada en un ensayo o entorno particular también se puede indicar mediante una CE_{50} de no más de 10 µg/ml, p. ej., una CE_{50} de 0,1-10 µg/ml.

Los anticuerpos de esta invención incluyen aquellos que se unen a un epitópo en CD52 que es el mismo que, o se superpone con, el epitópo de CD52 al que se une el anticuerpo Ab26, o cualquiera de sus variantes ejemplificadas en la presente memoria. La unión al epitópo se puede determinar fácilmente usando una variedad de técnicas tales como ensayos de unión competitiva. Un «epitópo», según se usa en la presente memoria, incluye cualquier 45 determinante proteico capaz de unirse específicamente a un anticuerpo. Los determinantes epitópicos generalmente consisten en agrupaciones superficiales químicamente activas de moléculas tales como aminoácidos y/o cadenas laterales de carbohidrato o azúcar y generalmente tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Un epitópo puede ser «lineal» o «conformacional». En un epitópo lineal, todos los puntos de interacción entre la proteína y la molécula de interacción (tal como un anticuerpo) se producen linealmente a lo largo de la secuencia de aminoácidos primaria de la proteína. En un epitópo conformacional, los puntos de interacción se producen a lo largo de residuos aminoácidos en la proteína que están separados entre sí en la secuencia polipeptídica primaria.

En una realización, para determinar si un anticuerpo de prueba se une al mismo epitópo o a uno superpuesto de un 55 anticuerpo anti-CD52 particular de la presente invención, se deja que el anticuerpo anti-CD52 de la invención se una a CD52 en condiciones de saturación y después se mide la capacidad del anticuerpo de prueba para unirse a CD52. Si el anticuerpo de prueba es capaz de unirse a CD52 al mismo tiempo que el anticuerpo anti-CD52 de referencia, entonces se puede inferir que el anticuerpo de prueba se une a un epitópo diferente que el anticuerpo anti-CD52 de referencia. Sin embargo, si el anticuerpo de prueba no es capaz de unirse a CD52 al mismo tiempo, entonces se 60 puede inferir que el anticuerpo de prueba se une a un epitópo que es el mismo que, o se superpone con, el epitópo al que se une el anticuerpo anti-CD52 de referencia, o a un epitópo que está muy próximo al epitópo al que se une

el anticuerpo de referencia. Este experimento se puede llevar a cabo usando ELISA, RIA, BIACORE™ o citometría de flujo. Para evaluar si un anticuerpo anti-CD52 compite de manera cruzada con otro anticuerpo anti-CD52, se puede usar el método de competición descrito anteriormente en dos sentidos, es decir, determinar si el anticuerpo de referencia bloquea al anticuerpo de prueba y viceversa.

5 El agrupamiento epítópico también puede ser útil para caracterizar los anticuerpos de la presente invención. El término «agrupamiento» se refiere a un método para agrupar anticuerpos en función de sus características de unión a antígeno. Un proceso de alto rendimiento para «agrupar» anticuerpos en función de su competición cruzada se describe en la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 03/48731. El «agrupamiento epítópico» se puede investigar al permitir que una forma no etiquetada de un anticuerpo anti-CD52 «A» se una a un péptido sintético correspondiente a la secuencia de CD52 o a células CD52 positivas. Posteriormente, se agrega un segundo anticuerpo anti-CD52 etiquetado «B» y se puede evaluar la cantidad de anticuerpo etiquetado que se puede unir con respecto a una muestra testigo donde las células o el péptido sintético no se han expuesto anteriormente al anticuerpo anti-CD52 «A». Alternativamente, se pueden etiquetar los anticuerpos anti-CD52 «A» y «B» con diferentes fluorocromos o sustancias químicas que permiten la detección, y se pueden medir las cantidades de ambos anticuerpos etiquetados que se pueden acoplar al antígeno de CD52 al mismo tiempo usando un dispositivo capaz de detectar las etiquetas, o medir las cantidades de ambos anticuerpos que se acoplan simultáneamente a células CD52 positivas mediante citometría de flujo. Las tecnologías BIACORE™ y Octet permiten investigar la unión competitiva de formas no etiquetadas de anticuerpos. Este uso de formas no etiquetadas de anticuerpos se desea ya que la modificación química de algunos anticuerpos puede comprometer la actividad de unión. Véase también la tecnología descrita en Jia et al., J. Immunol. Métodos 288:91-98 (2004), que es útil para llevar a cabo el agrupamiento epítópico.

10

15

20

En algunas realizaciones, los anticuerpos de la invención se unen a CD52 humana con una afinidad similar o mejor que la del anticuerpo Ab26. En una realización particular, los anticuerpos de la invención tienen especificidad epítópica y función biológica iguales o similares (p. ej., función de destrucción de linfocitos) que las del anticuerpo Ab26. En una realización, los presentes anticuerpos se unen a un epítopo que comprende los residuos aminoacídicos QTSS de CD52 humana.

Estructuras de los presentes anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno

Los anticuerpos de origen natural tienen una estructura central común en la que dos cadenas ligeras idénticas (aproximadamente 24 kD) y dos cadenas pesadas idénticas (aproximadamente 55 o 70 kD) forman un tetrámero. La porción del extremo amídico de cada cadena se conoce como la región variable (V) y se puede distinguir de las regiones constantes (C) más conservadas del resto de cada cadena. Dentro de la región variable de la cadena ligera (también denominada dominio V_L) hay una porción de extremo carboxílico conocida como la región J. Dentro de la región variable de la cadena pesada (también denominada dominio V_H) hay una región D además de la región J. La mayor parte de la variación secuencial de aminoácidos en anticuerpos está restringida a tres ubicaciones separadas en las regiones V conocidas como regiones hipervariables o regiones de determinación de la complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés), que participan directamente en la unión al antígeno. Procediendo desde el extremo amídico, estas regiones se designan CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente. Las CDR se mantienen en su lugar mediante regiones marco conservadas (FR, por sus siglas en inglés). Procediendo desde el extremo amídico, estas regiones se designan FR1, FR2, FR3 y FR4, respectivamente. Las ubicaciones de las regiones CDR y FR y un sistema de numeración han sido definidos por Kabat et al. Véase, Kabat, E. A., et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, quinta edición, U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Government Printing Office (1991); Chothia & Lesk, Canonical Structures for the Hypervariable Regions of Immunoglobulins, J. Mol. Biol., 196: 901-917 (1987); y el sistema de numeración IMGT® (The International ImMunoGeneTics Information System®, Lefranc, M.-P., The Immunologist 7, 132-136 (1999)). La inspección visual y el análisis secuencial se pueden llevar a cabo para identificar los límites de las CDR. Para la presente invención, las secuencias de CDR se definen usando el sistema de Kabat y el sistema IMGT; es decir, cuando las CDR definidas por los dos sistemas no se superponen totalmente, se incluyen todos los residuos de las secuencias definidas por ambos sistemas.

La presente invención presenta variantes del anticuerpo Ab26 original. Las secuencias de aminoácidos y ácido nucleico de cadena pesada y ligera de Ab26 se muestran en las Figuras 10 y 11, respectivamente. Ab26 comprende la secuencia de aminoácidos de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3 sin la secuencia señal y la secuencia de aminoácidos de cadena ligera de la SEQ ID NO: 4 sin la secuencia señal.

Según se describen en la presente memoria, las CDR de un anticuerpo pueden diferir de Ab26 en la secuencia de aminoácidos de CDR1 de cadena ligera en el residuo 34 de la proteína de Ab26 madura. Algunos de estos cambios mejoran en gran medida la estabilidad del anticuerpo variante sin afectar sus características de unión a antígeno. Si la mutación en el residuo 34 reduce la afinidad de unión a antígeno del anticuerpo variante, se pueden hacer una o más mutaciones adicionales en la secuencia del anticuerpo (por ejemplo, en la L-CDR1, L-CDR2, L-CDR2, H-CDR1, H-CDR2 o H-CDR3) para restaurar la afinidad. El residuo 34 se puede cambiar, p. ej., de G a K, R, Q, H, S, Y, A, D, E, F, I, L, M, N, T o V. Según se describe en la presente memoria, la secuencia de L-CDR1 del anticuerpo anti-CD52

se puede seleccionar del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 24, 29, 28, 22, 30, 33, 18, 19, 20, 21, 23, 25, 26, 27, 31 y 32.

Las secuencias de CDR de los anticuerpos ilustrados específicamente en la presente memoria se indican en la Tabla 1 a continuación mediante su SEQ ID NOs.

5 Tabla 1 SEQ ID NOs de anticuerpos anti-CD52

Anticuerpo	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
Ab1	7	8	9	11	34	35
Ab2	7	8	9	12	34	35
Ab3	7	8	9	13	34	35
Ab4	7	8	9	14	34	35
Ab5	7	8	9	15	34	35
Ab6	7	8	9	16	34	35
Ab7	7	8	9	17	34	35
Ab10	7	8	9	18	34	35
Ab11	7	8	9	19	34	35
Ab12	7	8	9	20	34	35
Ab13	7	8	9	21	34	35
Ab14	7	8	9	22	34	35
Ab15	7	8	9	23	34	35
Ab16	7	8	9	24	34	35
Ab17	7	8	9	25	34	35
Ab18	7	8	9	26	34	35
Ab19	7	8	9	27	34	35
Ab20	7	8	9	28	34	35
Ab21	7	8	9	29	34	35
Ab22	7	8	9	30	34	35
Ab23	7	8	9	31	34	35
Ab24	7	8	9	32	34	35

Anticuerpo	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
Ab25	7	8	9	33	34	35

En algunas realizaciones, los anticuerpos de la invención están humanizados. El término «anticuerpo anti-CD52 humanizado» según se usa en la presente memoria se refiere a un anticuerpo que comprende una o más CDR de cadena ligera (CDR1, CDR2 y CDR3) y/o una o más CDR de cadena pesada (CDR1, CDR2 y CDR3) de un

5 anticuerpo anti-CD52 de origen no humano, también denominado anticuerpo donante (p. ej., un anticuerpo anti-CD52 murino); y al menos una porción de un anticuerpo de origen humano (p. ej., regiones marco o regiones marco y constantes, derivadas de una cadena ligera y/o una cadena pesada de origen humano). Por ejemplo, un anticuerpo humanizado es un anticuerpo con una CDR injertada con o sin cambios en el marco. En algunas 10 realizaciones, los anticuerpos humanizados son anticuerpos desinmunitizados. Véase, p. ej., Carr patente estadounidense 7.264.806, referente a anticuerpos desinmunitizados que se han modificado para reducir la cantidad de posibles epítopos para linfocitos T, y reducir, de este modo, la propensión del anticuerpo a desencadenar una respuesta inmunitaria tras la administración a un humano.

15 Se pueden hacer cambios en la región marco, tales como aquellos que sustituyen un residuo de la región marco de origen humano con un residuo de la posición correspondiente de un anticuerpo donante. Véase Queen patente estadounidense 5.530.101. Se pueden hacer una o más mutaciones, incluidas eliminaciones, inserciones y 20 sustituciones de uno o más aminoácidos en la región marco. Si se desea, se pueden incluir mutaciones marco en un anticuerpo humanizado, y se pueden seleccionar sitios para la mutación usando cualquier método adecuado, por ejemplo, según se describe en WO 98/06248 y la patente estadounidense 6.407.213. En algunos casos, también se incluyen uno o más aminoácidos que flanquean una o más CDR (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 25 aminoácidos flanqueadores) en el marco original en el anticuerpo humanizado para potenciar la afinidad de unión a antígeno. Se pueden hacer, opcionalmente, retromutaciones en las regiones marco en uno o más de los residuos para mejorar la afinidad de unión a CD52 del anticuerpo humanizado.

Los anticuerpos de la presente invención pueden diferir del anticuerpo Ab26 en la adición, eliminación o sustitución 25 (p. ej., sustitución conservadora) de uno o más residuos, p. ej., diferir en hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 residuos con respecto a las secuencias originales.

A modo de ejemplos, se describen en la presente memoria anticuerpos que tienen una cadena pesada que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 59 y una cadena ligera que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 68; una cadena pesada que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 59 y una cadena ligera que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 69; una cadena pesada que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 59 y una cadena ligera que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 70; una cadena pesada que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 59 y una cadena ligera que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 71; una cadena pesada que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 59 y una cadena ligera que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 72; una cadena pesada que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 59 y una cadena ligera que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 73; una cadena pesada que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 59 y una cadena ligera que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 74; una cadena pesada que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 59 y una cadena ligera que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 75; una cadena pesada que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 59 y una cadena ligera que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 76; una cadena pesada que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 59 y una cadena ligera que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 77; una cadena pesada que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 59 y una cadena ligera que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 78; una cadena pesada que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 59 y una cadena ligera que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 79; una cadena pesada que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 59 y una cadena ligera que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 80; una cadena pesada que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 59 y una cadena ligera que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 81; una cadena pesada que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 59 y una cadena ligera que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 82; o una cadena pesada que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 59 y una cadena ligera que comprende una o más CDR (p. ej., las tres CDR) de SEQ ID NO: 83.

En la presente memoria se describe un anticuerpo que tiene especificidad de unión para CD52 humana y comprende (H)-CDR1 de cadena pesada, H-CDR2, H-CDR3, (L)-CDR1 de cadena ligera, L-CDR2 y L-CDR3 cuyas secuencias de aminoácidos son: a) SEQ ID NO: 7, 8, 9, 18, 34 y 35, respectivamente; b) SEQ ID NO: 7, 8, 9, 19, 34

5 y 35, respectivamente; c) SEQ ID NO: 7, 8, 9, 20, 34 y 35, respectivamente; d) SEQ ID NO: 7, 8, 9, 21, 34 y 35, respectivamente; e) SEQ ID NO: 7, 8, 9, 22, 34 y 35, respectivamente; f) SEQ ID NO: 7, 8, 9, 23, 34 y 35, respectivamente; g) SEQ ID NO: 7, 8, 9, 24, 34 y 35, respectivamente; h) SEQ ID NO: 7, 8, 9, 25, 34 y 35, respectivamente; i) SEQ ID NO: 7, 8, 9, 26, 34 y 35, respectivamente; j) SEQ ID NO: 7, 8, 9, 27, 34 y 35, respectivamente; k) SEQ ID NO: 7, 8, 9, 28, 34 y 35, respectivamente; l) SEQ ID NO: 7, 8, 9, 29, 34 y 35, respectivamente; m) SEQ ID NO: 7, 8, 9, 30, 34 y 35, respectivamente; n) SEQ ID NO: 7, 8, 9, 31, 34 y 35, respectivamente; o) SEQ ID NO: 7, 8, 9, 32, 34 y 35, respectivamente; o p) SEQ ID NO: 7, 8, 9, 33, 34 y 35, respectivamente.

10 En la presente memoria se describe un anticuerpo que comprende la L-CDR1 de SEQ ID NO: 86 (KSSQSLLYSNXKTYLN), en donde X es un aminoácido de origen natural seleccionado de D, E, K, R, H, Y, C, N, Q, S, T, A, V, L, I, M, P, F o W o un aminoácido no estándar (p. ej., no natural).

15 La solicitud también describe una cadena ligera de anticuerpo de un anticuerpo descrito en la presente memoria. La cadena ligera de anticuerpo puede comprender una L-CDR1 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 y 33. Por ejemplo, el anticuerpo tiene L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 cuyas secuencias de aminoácidos son: a) SEQ ID NO: 18, 34 y 35, respectivamente; b) SEQ ID NOs: 19, 34 y 35, respectivamente; c) SEQ ID NOs: 20, 34 y 35, respectivamente; d) SEQ ID NOs: 21, 34 y 35, respectivamente; e) SEQ ID NOs: 22, 34 y 35, respectivamente; f) SEQ ID NOs: 23, 34 y 35, respectivamente; g) SEQ ID NOs: 24, 34 y 35, respectivamente; h) SEQ ID NOs: 25, 34 y 35, respectivamente; i) SEQ ID NOs: 26, 34 y 35, respectivamente; j) SEQ ID NOs: 27, 34 y 35, respectivamente; k) SEQ ID NOs: 28, 34 y 35, respectivamente; l) SEQ ID NOs: 29, 34 y 35, respectivamente; m) SEQ ID NOs: 30, 34 y 35, respectivamente; n) SEQ ID NOs: 31, 34 y 35, respectivamente; o) SEQ ID NOs: 32, 34 y 35, respectivamente; o p) SEQ ID NOs: 33, 34 y 35, respectivamente.

20 25 La Tabla 2 indica los identificadores de secuencia (SEQ ID NO) de las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera de longitud completa y los dominios variables de anticuerpos que se ilustran específicamente en la presente memoria, así como las secuencias nucleotídicas que codifican las cadenas pesada y ligera y los dominios variables:

Tabla 2 SEQ ID NOs de anticuerpos anti-CD52

Anticuerpo	LONGITUD COMPLETA				DOMINIO VARIABLE			
	Pesada		Ligera		Pesada		Ligera	
	ADN	Aminoácido	ADN	Aminoácido	ADN	Aminoácido	ADN	Aminoácido
Ab1	5	3	112	36	84	59	88	61
Ab2	5	3	113	37	84	59	89	62
Ab3	5	3	114	38	84	59	90	63
Ab4	5	3	115	39	84	59	91	64
Ab5	5	3	116	40	84	59	92	65
Ab6	5	3	117	41	84	59	93	66
Ab7	5	3	118	42	84	59	94	67
Ab10	5	3	119	43	84	59	95	68
Ab11	5	3	120	44	84	59	96	69
Ab12	5	3	121	45	84	59	97	70
Ab13	5	3	122	46	84	59	98	71

Anticuerpo	LONGITUD COMPLETA				DOMINIO VARIABLE			
	Pesada		Ligera		Pesada		Ligera	
	ADN	Aminoácido	ADN	Aminoácido	ADN	Aminoácido	ADN	Aminoácido
Ab14	5	3	123	47	84	59	99	72
Ab15	5	3	124	48	84	59	100	73
Ab16	5	3	125	49	84	59	101	74
Ab17	5	3	126	50	84	59	102	75
Ab18	5	3	127	51	84	59	103	76
Ab19	5	3	128	52	84	59	104	77
Ab20	5	3	129	53	84	59	105	78
Ab21	5	3	130	54	84	59	106	79
Ab22	5	3	131	55	84	59	107	80
Ab23	5	3	132	56	84	59	108	81
Ab24	5	3	133	57	84	59	109	82
Ab25	5	3	134	58	84	59	110	83

En la presente memoria se describe un anticuerpo que comprende una cadena ligera que comprende una secuencia de dominio variable (V_L) de SEQ ID NO: 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 u 83. También se describe en la presente memoria un anticuerpo que comprende una cadena ligera cuya secuencia de aminoácidos comprende o consiste en SEQ ID NO: 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 o 58.

5 En la presente memoria se describe un anticuerpo que comprende un V_H y un V_L cuyas secuencias de aminoácidos comprenden o consisten en a) SEQ ID NOs: 59 y 68, respectivamente; b) SEQ ID NOs: 59 y 69, respectivamente; c) SEQ ID NOs: 59 y 70, respectivamente; d) SEQ ID NOs: 59 y 71, respectivamente; e) SEQ ID NOs: 59 y 72, respectivamente; f) SEQ ID NOs: 59 y 73, respectivamente; g) SEQ ID NOs: 59 y 74, respectivamente; h) SEQ ID NOs: 59 y 75, respectivamente; i) SEQ ID NOs: 59 y 76, respectivamente; j) SEQ ID NOs: 59 y 77, respectivamente; k) SEQ ID NOs: 59 y 78, respectivamente; l) SEQ ID NOs: 59 y 79, respectivamente; m) SEQ ID NOs: 59 y 80, respectivamente; n) SEQ ID NOs: 59 y 81, respectivamente; o) SEQ ID NOs: 59 y 82, respectivamente; o p) SEQ ID NOs: 59 y 83, respectivamente.

10 En la presente memoria se describe un anticuerpo que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC) cuyas secuencias de aminoácidos comprenden o consisten en a) SEQ ID NOs: 3 y 43, respectivamente; b) SEQ ID NOs: 3 y 44, respectivamente; c) SEQ ID NOs: 3 y 45, respectivamente; d) SEQ ID NOs: 3 y 46, respectivamente; e) SEQ ID NOs: 3 y 47, respectivamente; f) SEQ ID NOs: 3 y 48, respectivamente; g) SEQ ID NOs: 3 y 49, respectivamente; h) SEQ ID NOs: 3 y 50, respectivamente; i) SEQ ID NOs: 3 y 51, respectivamente; j) SEQ ID NOs: 3 y 52, respectivamente; k) SEQ ID NOs: 3 y 53, respectivamente; l) SEQ ID NOs: 3 y 54, respectivamente; m) SEQ ID NOs: 3 y 55, respectivamente; n) SEQ ID NOs: 3 y 56, respectivamente; o) SEQ ID NOs: 3 y 57, respectivamente; o p) SEQ ID NOs: 3 y 58, respectivamente; cada secuencia con o sin la secuencia señal, si está presente. Un anticuerpo de la presente invención puede comprender una cadena ligera que comprende una secuencia de dominio variable (V_L) de SEQ ID NO: 74, 78 o 79. En una realización, el anticuerpo comprende una cadena ligera cuya secuencia de aminoácidos comprende o consiste en SEQ ID NO: 49, 53 o 54. Un anticuerpo de la presente invención puede comprender un V_H y un V_L cuyas secuencias de aminoácidos comprenden o consisten

15 En la presente memoria se describe un anticuerpo que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC) cuyas secuencias de aminoácidos comprenden o consisten en a) SEQ ID NOs: 3 y 43, respectivamente; b) SEQ ID NOs: 3 y 44, respectivamente; c) SEQ ID NOs: 3 y 45, respectivamente; d) SEQ ID NOs: 3 y 46, respectivamente; e) SEQ ID NOs: 3 y 47, respectivamente; f) SEQ ID NOs: 3 y 48, respectivamente; g) SEQ ID NOs: 3 y 49, respectivamente; h) SEQ ID NOs: 3 y 50, respectivamente; i) SEQ ID NOs: 3 y 51, respectivamente; j) SEQ ID NOs: 3 y 52, respectivamente; k) SEQ ID NOs: 3 y 53, respectivamente; l) SEQ ID NOs: 3 y 54, respectivamente; m) SEQ ID NOs: 3 y 55, respectivamente; n) SEQ ID NOs: 3 y 56, respectivamente; o) SEQ ID NOs: 3 y 57, respectivamente; o p) SEQ ID NOs: 3 y 58, respectivamente; cada secuencia con o sin la secuencia señal, si está

20 En la presente memoria se describe un anticuerpo que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC) cuyas secuencias de aminoácidos comprenden o consisten en a) SEQ ID NOs: 3 y 43, respectivamente; b) SEQ ID NOs: 3 y 44, respectivamente; c) SEQ ID NOs: 3 y 45, respectivamente; d) SEQ ID NOs: 3 y 46, respectivamente; e) SEQ ID NOs: 3 y 47, respectivamente; f) SEQ ID NOs: 3 y 48, respectivamente; g) SEQ ID NOs: 3 y 49, respectivamente; h) SEQ ID NOs: 3 y 50, respectivamente; i) SEQ ID NOs: 3 y 51, respectivamente; j) SEQ ID NOs: 3 y 52, respectivamente; k) SEQ ID NOs: 3 y 53, respectivamente; l) SEQ ID NOs: 3 y 54, respectivamente; m) SEQ ID NOs: 3 y 55, respectivamente; n) SEQ ID NOs: 3 y 56, respectivamente; o) SEQ ID NOs: 3 y 57, respectivamente; o p) SEQ ID NOs: 3 y 58, respectivamente; cada secuencia con o sin la secuencia señal, si está

25 En la presente memoria se describe un anticuerpo que comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC) cuyas secuencias de aminoácidos comprenden o consisten en a) SEQ ID NOs: 3 y 43, respectivamente; b) SEQ ID NOs: 3 y 44, respectivamente; c) SEQ ID NOs: 3 y 45, respectivamente; d) SEQ ID NOs: 3 y 46, respectivamente; e) SEQ ID NOs: 3 y 47, respectivamente; f) SEQ ID NOs: 3 y 48, respectivamente; g) SEQ ID NOs: 3 y 49, respectivamente; h) SEQ ID NOs: 3 y 50, respectivamente; i) SEQ ID NOs: 3 y 51, respectivamente; j) SEQ ID NOs: 3 y 52, respectivamente; k) SEQ ID NOs: 3 y 53, respectivamente; l) SEQ ID NOs: 3 y 54, respectivamente; m) SEQ ID NOs: 3 y 55, respectivamente; n) SEQ ID NOs: 3 y 56, respectivamente; o) SEQ ID NOs: 3 y 57, respectivamente; o p) SEQ ID NOs: 3 y 58, respectivamente; cada secuencia con o sin la secuencia señal, si está

en a) SEQ ID NOs: 59 y 74, respectivamente; b) las SEQ ID NOs: 59 y 78, respectivamente; o c) las SEQ ID NOs: 59 y 79. En una realización, un anticuerpo de la presente invención comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC) cuyas secuencias de aminoácidos comprenden o consisten en a) SEQ ID NOs: 3 y 49, respectivamente; b) SEQ ID NOs: 3 y 53, respectivamente; o c) SEQ ID NOs: 3 y 54; cada secuencia con o sin la secuencia señal, si está presente.

También se proporcionan en la presente memoria porciones de anticuerpos enteros, tales como cadenas ligeras o cadenas pesadas de los anticuerpos, o una porción de las cadenas ligera y pesada. Las porciones de anticuerpos enteros incluyen porciones de unión a antígeno de los anticuerpos enteros. Los términos de «fragmento de unión a antígeno» y «porción de unión a antígeno» se usan de manera intercambiable en la presente memoria. Los fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos incluyen, por ejemplo, anticuerpos de cadena simple, fragmentos Fv, fragmentos Fab, fragmentos Fab', fragmentos F(ab')₂, fragmentos Fd, moléculas Fv de cadena simple (scFv), fusiones scFv-Fc, dímeros Fv de cadena simple biespecíficos, minicuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos y anticuerpos con dominios eliminados. Véase, p. ej., *Nature Biotechnology* 22(9):1161-1165 (2004)). También dentro de la invención se encuentran moléculas de unión a antígeno que comprenden un V_H y un V_L. En el caso de un V_H, la molécula también puede comprender una o más de las regiones CH1, bisagra, CH2 y CH3.

La porción o fragmentos de anticuerpo se pueden producir mediante escisión enzimática o mediante técnicas recombinantes. Por ejemplo, se puede usar escisión con papaína o pepsina para generar fragmentos Fab o F(ab')₂, respectivamente. También se pueden producir anticuerpos en una variedad de formas truncadas usando genes de anticuerpo en los que se han introducido uno o más codones de terminación hacia atrás del sitio de terminación natural. Por ejemplo, una construcción recombinante que codifica la cadena pesada de un fragmento F(ab')₂ se puede diseñar para incluir secuencias de ADN que codifican el dominio CH1 y la región bisagra de la cadena pesada. Un fragmento de unión a antígeno conserva la especificidad de unión de su anticuerpo original. Los fragmentos de unión a antígeno preferidos tienen especificidad de unión para una CD52 humana natural. Las secuencias de ácido nucleico (p. ej., ADN) que codifican las regiones variables humanizadas se pueden construir usando métodos de mutagénesis por PCR para alterar las secuencias de ADN existentes (Véase p. ej., Kamman, M., et al., *Nucl. Acids Res.* 17:5404 (1989)). Los cebadores de PCR que codifican las nuevas CDR se pueden hibridar con una plantilla de ADN de una región variable humanizada anteriormente que se basa en la misma región variable humana, o una muy similar (Sato, K., et al., *Cancer Research* 53:851-856 (1993)). Si no hay una secuencia de ADN similar para su uso como plantilla, se puede construir un ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica una secuencia de región variable a partir de oligonucleótidos sintéticos (Véase, p. ej., Kolbinger, F., *Protein Engineering* 8:971-980 (1993)). También se puede incorporar una secuencia que codifica un péptido señal en el ácido nucleico (p. ej., en la síntesis, tras la inserción en un vector). Si no hay una secuencia de péptido señal disponible (p. ej., no está típicamente presente), se puede usar una secuencia de péptido señal de otro anticuerpo (Véase, p. ej., Kettleborough, C. A., *Protein Engineering* 4:773-783 (1991)). Mediante el uso de estos métodos, los métodos descritos en la presente memoria u otros métodos adecuados, se pueden producir variantes con facilidad. A menos que se indique lo contrario, las descripciones sobre la preparación y el uso de los anticuerpos de la presente invención se pueden aplicar a los fragmentos de unión a antígeno de estos anticuerpos.

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser de cualquier isotipo o subtipo, incluida IgG (p. ej., IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4), IgM, IgA (p. ej., IgA1 e IgA2), IgD e IgE. Los anticuerpos pueden comprender una cadena ligera derivada de cualquier cadena ligera kappa o lambda humana.

También se describe en la presente memoria una variante de un anticuerpo o porción de este según se describe en la presente memoria, en donde dicha variante se une a CD52 humana específicamente, pero difiere con respecto al anticuerpo de referencia o porción de este en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, en una región CDR, una región FR o un dominio constante). Por ejemplo, el anticuerpo variante es al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % idéntico al anticuerpo de referencia en la cadena pesada, el dominio variable de cadena pesada, la cadena ligera o el dominio variable de cadena ligera.

La similitud o identidad de secuencia para polipéptidos típicamente se mide usando un programa informático de análisis de secuencias. El programa informático de análisis de proteínas empareja secuencias similares usando medidas de similitud asignadas a diversas sustituciones, eliminaciones y otras modificaciones, incluidas sustituciones de aminoácidos conservadoras. Por ejemplo, GCG contiene programas como «Gap» y «Bestfit» que se pueden usar con parámetros predeterminados para determinar la homología de secuencia o identidad de secuencia entre polipéptidos relacionados estrechamente, tales como polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos o entre una proteína natural y una mutéfina de esta. Véase, p. ej., GCG Versión 6.1. Las secuencias polipeptídicas también se pueden comparar usando FASTA parámetros predeterminados o recomendados, un programa en GCG Versión 6.1. FASTA (p. ej., FASTA2 y FASTA3) proporciona alineaciones y el porcentaje de identidad de secuencia de las regiones de la mejor superposición entre las secuencias de consulta y búsqueda (Pearson, *Methods Enzymol.* 183:63-98 (1990); Pearson, *Methods Mol. Biol.* 132:185-219 (2000)). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia descrita en la presente memoria con una base de datos que

contiene una gran cantidad de secuencias de organismos diferentes es el programa informático BLAST, especialmente blastp o tblastn, usando parámetros predeterminados. Véase, p. ej., Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990); Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25:3389-402 (1997).

- 5 Según se usa en la presente memoria, los «aminoácidos» se representan mediante su nombre completo, por el código de tres letras correspondiente a estos o por el código de una letra correspondiente a estos, según se indica en la siguiente tabla:

Nombre completo	Código de tres letras	Código de una letra
Ácido aspártico	Asp	D
Ácido glutámico	Glu	E
Lisina	Lys	K
Arginina	Arg	R
Histidina	His	H
Tirosina	Tyr	Y
Cisteína	Cys	C
Asparagina	Asn	N
Glutamina	Gln	Q
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Glicina	Gly	G
Alanina	Ala	A
Valina	Val	V
Leucina	Leu	L
Isoleucina	Ile	I
Metionina	Met	M
Prolina	Pro	P
Fenilalanina	Phe	F
Triptófano	Trp	W

Uno tipo de sustitución de aminoácidos que se puede hacer es cambiar una o más cisteínas en el anticuerpo, que pueden ser químicamente reactivas, por otro residuo, tal como, sin limitación, alanina o serina. En una realización, hay una sustitución de una cisteína no canónica. La sustitución se puede hacer en una CDR o región marco de un dominio variable o en el dominio constante de un anticuerpo. En algunas realizaciones, la cisteína es canónica. Otro tipo de sustitución de aminoácidos que se puede hacer es extraer posibles sitios proteolíticos en el anticuerpo.

Dichos sitios se pueden presentar en una CDR o región marco de un dominio variable o en el dominio constante de

un anticuerpo. La sustitución de residuos cisteína y la extracción de sitios proteolíticos puede reducir el riesgo de heterogeneidad en el producto de anticuerpo y, por lo tanto, aumentar su homogeneidad. Otro tipo de sustitución de aminoácidos es eliminar los pares asparagina-glicina que forman posibles sitios de desamidación, al alterar uno o ambos residuos. El anticuerpo se puede desinmunizar para reducir su inmunogenicidad usando las técnicas descritas en, p. ej., la publicación de solicitud de patente internacional WO 98/52976 y WO 00/34317.

Otro tipo de sustitución de aminoácidos que se puede hacer en una de las variantes es una sustitución de aminoácidos conservadora. Una «sustitución de aminoácidos conservadora» es una en la que un residuo aminoacídico se sustituye por otro residuo aminoacídico que tiene un grupo R de cadena lateral con propiedades químicas similares (p. ej., carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución de aminoácidos conservadora no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En casos donde dos o más secuencias de aminoácidos difieren entre sí por sustituciones conservadoras, el porcentaje de identidad de secuencia o el grado de similitud se puede ajustar hacia arriba para corregir la naturaleza conservadora de la sustitución. Los medios para hacer este ajuste son conocidos para los expertos en la técnica. Véase, p. ej., Pearson, Methods Mol. Biol. 243:307-31 (1994).

15 Los ejemplos de grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con propiedades químicas similares incluyen: 1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; 2) cadenas laterales alifáticas-hidroxilo: serina y treonina; 3) cadenas laterales que contienen amida: asparagina y glutamina; 4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptófano; 5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina e histidina; 6) cadenas laterales ácidas: ácido aspártico y ácido glutámico; y 7) cadenas laterales que contienen azufre: cisteína y metionina.

20 20 Los grupos de sustitución de aminoácidos conservadora preferidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato y asparagina-glutamina. Alternativamente, un reemplazo conservador es cualquier cambio que tiene un valor positivo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250 descrita en Gonnet et al., Science 256:1443-45 (1992). Un reemplazo «moderadamente conservador» es cualquier cambio que tiene un valor no negativo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250.

25 25 En la presente memoria se describen sustituciones de aminoácidos en un anticuerpo o porción de unión a antígeno que: (1) reducen la susceptibilidad a la proteólisis, (2) reducen la susceptibilidad a la oxidación, (3) alteran la afinidad de unión para formar complejos proteicos, por ejemplo, para potenciar una actividad ADCC y CDC del anticuerpo, (4) confieren o modifican otras propiedades fisicoquímicas o funcionales de dichos análogos, pero todavía conservan unión específica a CD52 humana, (5) extraen la lisis del extremo C y (6) agregan o extraen sitios de glucosilación. 30 30 En algunas realizaciones, la lisina del extremo C de la cadena pesada del anticuerpo anti-CD52 de la invención no está presente (Lewis et al., Anal. Chem, 66(5): 585-595 (1994)).

También se describe en la presente memoria un polipéptido que es la cadena ligera (o cadena) de un anticuerpo descrito en la presente memoria, o que es una porción que contiene el dominio variable de la cadena ligera (o pesada). Dicho polipéptido es útil porque se puede asociar con una cadena de anticuerpo pesada (o ligera) opuesta para formar una molécula de unión a CD52. Despues de que se seleccionar un dominio V_L o V_H inicial de un anticuerpo, se pueden llevar a cabo experimentos de «mezcla y emparejamiento», en los que se barren diferentes pares que comprenden el segmento V_L o V_H seleccionado inicialmente para determinar la unión a CD52 para seleccionar las combinaciones de pares V_L/V_H preferidas. Una secuencia de dominio variable definida se puede usar para genomanipular anticuerpos funcionales para CD52 al barrer bibliotecas de dominio variable para un repertorio de dominios variables colaboradores funcionales. Véase, por ejemplo, Clackson et al., Nature, 352:624-628 (1991); Portolano et al., J. Immunol., 150:880-887 (1993); Beiboer et al., J. Mol. Biol., 296:833-849 (2000); Klimka et al., British Journal of Cancer, 83:252-260 (2000).

45 45 Para fines de diagnóstico o ensayo (p. ej., generación de imágenes para posibilitar, por ejemplo, la monitorización de tratamientos), el anticuerpo (p. ej., fragmento de unión a antígeno de este) puede comprender una etiqueta detectable. Las etiquetas detectables y métodos adecuados para etiquetar un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este se conocen en la técnica. Las etiquetas detectables adecuadas incluyen, por ejemplo, un radioisótopo (p. ej., como Indio-111, Tecnecio-99m o Yodo-131), etiquetas de emisión de positrones (p. ej., Flúor-19), iones paramagnéticos (p. ej., Gadilino (III), Manganese (II)), una etiqueta epítópica (marcador), una etiqueta de afinidad (p. ej., biotina, avidina), una etiqueta de espín, una enzima, un grupo fluorescente o un grupo quimioluminiscente. Cuando no se emplean etiquetas, la formación de complejos (p. ej., entre un anticuerpo humanizado y CD52 humana) se puede determinar mediante resonancia de plasmones superficiales, ELISA, FACS u otros métodos adecuados.

55 55 Los anticuerpos anti-CD52 y fragmentos de unión a antígeno usados en la invención también se puede conjugar a través, por ejemplo, de reacciones químicas o modificaciones genéticas, con otros restos (p. ej., restos de pegilación) que mejoran la farmacocinética de los anticuerpos tal como la semivida. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-CD52 y fragmentos de unión a antígeno usados en la presente invención se pueden enlazar a una citocina adecuada a través, p. ej., de conjugación química o modificaciones genéticas (p. ej., anexar la secuencia codificante de la citocina en marco a una secuencia codificante de anticuerpo para crear así una proteína de fusión anticuerpo:citocina).

La invención también se refiere a inmunoconjungados en los que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención se acopla a otro agente terapéutico, tal como un compuesto bioactivo (p. ej., citocinas, superantígenos, agentes citotóxicos y toxinas). Por ejemplo, el anticuerpo o fragmento se puede acoplar a una molécula de origen vegetal o bacteriano (o derivado de esta), un anticuerpo de interleucina-2 o anticuerpos de toxina diftérica.

5 Estabilidad de los presentes anticuerpos

Los anticuerpos de la invención son estables durante el almacenamiento. Los anticuerpos de la invención pueden tener estabilidad aumentada en comparación con la estabilidad demostrada por Ab26. La estabilidad se puede mostrar al medir la afinidad de unión de un anticuerpo por CD52 después de un período en almacenamiento. Para demostrar la estabilidad, el anticuerpo se puede incubar a 37 °C o 45 °C y a pH 7,0, 7,5 y 8,0. El anticuerpo se puede incubar en tampón que contiene 10 mM de succinato, 10 mM de histidina y 10 mM de fosfato sódico, pH 7,5. La estabilidad aumentada se puede extender durante al menos 1 semana, durante al menos 2 semanas, durante al menos 3 semanas, durante al menos 4 semanas, durante al menos 5 semanas, durante al menos 6 semanas, durante al menos 7 semanas, durante al menos 8 semanas, durante al menos 9 semanas o durante al menos 10 semanas.

10 15 Ácidos nucleicos y vectores recombinantes

La presente invención también se refiere a moléculas de ácido nucleico aisladas y/o recombinantes (incluidas, p. ej., esencialmente puras) que comprenden secuencias que codifican un anticuerpo, fragmento de unión a antígeno, o cadena ligera y cadena pesada de la presente invención.

20 Los ácidos nucleicos que se mencionan en la presente memoria como «aislados» o «purificados» son ácidos nucleicos que se han separado de los ácidos nucleicos del ADN genómico o ARN celular de su fuente de origen (p. ej., tal como existen en células o en una mezcla de ácidos nucleicos tal como una biblioteca), e incluyen ácidos nucleicos obtenidos mediante métodos descritos en la presente memoria u otros métodos adecuados, incluidos ácidos nucleicos esencialmente puros, ácidos nucleicos producidos mediante síntesis química, mediante combinaciones de métodos biológicos y químicos, y ácidos nucleicos recombinantes que están aislados (véase, p. ej., Daugherty, B. L. et al., Nucleic Acids Res., 19(9): 2471-2476 (1991); Lewis, A. P. y J. S. Crowe, Gene, 101: 297-302 (1991)).

25 30 Los ácidos nucleicos que se mencionan en la presente memoria como «recombinantes» son ácidos nucleicos que se han producido mediante metodología de ADN recombinante, incluidos los ácidos nucleicos que se generan mediante procedimientos que dependen de un método de recombinación artificial, tal como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) y/o clonación en un vector usando enzimas de restricción. Los ácidos nucleicos «recombinantes» son también aquellos que resultan de eventos de recombinación que se producen a través de mecanismos naturales de células, pero se seleccionan después de la introducción a las células de ácidos nucleicos diseñados para permitir y posibilitar un evento de recombinación deseado.

35 La presente invención también se refiere más específicamente a ácidos nucleicos aislados y/o recombinantes que comprenden una secuencia nucleotídica que codifica un anticuerpo que tiene especificidad de unión para CD52 humana, o cadenas pesada y ligera, o una región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera, de dicho anticuerpo..

40 En la presente memoria se describe una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia nucleotídica seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109 o 110, que codifica la secuencia de aminoácidos de V_L de un anticuerpo anti-CD52. En la presente memoria se describe una molécula de ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos de V_L seleccionada de SEQ ID NO: 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 u 83. La molécula de ácido nucleico puede codificar una secuencia de aminoácidos de V_L que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de V_L de un anticuerpo anti-CD52 de referencia (por ejemplo, Ab26). La secuencia nucleotídica que codifica la secuencia de aminoácidos de V_L de Ab26 puede ser la SEQ ID NO: 85. La molécula de ácido nucleico puede codificar una secuencia de aminoácidos de V_L que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 mutaciones en comparación con la secuencia de aminoácidos de V_L de un anticuerpo anti-CD52 de referencia (por ejemplo, Ab26). Las mutaciones pueden estar en las CDR o en las FR.

45 50 En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia nucleotídica seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 101, 105 y 106, que codifica la secuencia de aminoácidos de V_L de un anticuerpo anti-CD52. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico codifica una secuencia de aminoácidos de V_L de SEQ ID NO: 74, 78 o 79.

55 También se describe en la presente memoria una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia nucleotídica seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 o 134, que codifica la secuencia de aminoácidos de cadena ligera de un anticuerpo

anti-CD52, ya sea con o sin una secuencia señal. También se describe en la presente memoria una molécula de ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEQ ID NO: 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 o 58, ya sea con o sin una secuencia señal. La molécula de ácido nucleico puede codificar una secuencia de aminoácidos de cadena ligera que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96

5 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cadena ligera de un anticuerpo anti-CD52 de referencia (por ejemplo, Ab26). La secuencia nucleotídica que codifica la secuencia de aminoácidos de cadena ligera de Ab26 puede ser la SEQ ID NO: 6, con o sin la secuencia señal. La molécula de ácido nucleico puede codificar una secuencia de aminoácidos de cadena ligera que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12

10 mutaciones en comparación con la secuencia de aminoácidos de cadena ligera de un anticuerpo anti-CD52 de referencia (por ejemplo, Ab26). Las mutaciones pueden estar en las CDR, en las FR o en los dominios constantes. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia nucleotídica seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 125, 129 o 130, que codifica la secuencia de aminoácidos de cadena ligera de un anticuerpo anti-CD52, ya sea con o sin una secuencia señal. En algunas realizaciones, la molécula de ácido

15 nucleico codifica una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEQ ID NO: 49, 53 o 54, ya sea con o sin una secuencia señal.

La molécula de ácido nucleico descrita en la presente memoria puede comprender una secuencia nucleotídica que codifica la secuencia de aminoácidos de V_H de un anticuerpo anti-CD52. Por ejemplo, esta secuencia nucleotídica puede ser la SEQ ID NO: 84. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico codifica una secuencia de aminoácidos de V_H que es al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la

20 secuencia de aminoácidos de V_H de un anticuerpo anti-CD52 de referencia (por ejemplo, Ab26). La secuencia nucleotídica que codifica la secuencia de aminoácidos de V_H de Ab26 puede ser la SEQ ID NO: 84. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico codifica una secuencia de aminoácidos de V_H que comprende 1, 2, 3, 4,

25 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 mutaciones en comparación con la secuencia de aminoácidos de V_H de un anticuerpo anti-CD52 de referencia (por ejemplo, Ab26). Las mutaciones pueden estar en las CDR o en las FR.

30 25 En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia nucleotídica que codifica la secuencia de aminoácidos de cadena pesada de un anticuerpo anti-CD52, ya sea con o sin una secuencia señal. Por ejemplo, esta secuencia nucleotídica puede ser la SEQ ID NO: 5, con o sin la secuencia señal. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico codifica una secuencia de aminoácidos de cadena pesada que es al

35 30 menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cadena pesada de un anticuerpo anti-CD52 de referencia (por ejemplo, Ab26). La secuencia nucleotídica que

35 35 codifica la secuencia de aminoácidos de cadena pesada de Ab26 puede ser la SEQ ID NO: 5, con o sin la secuencia señal. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico codifica una secuencia de aminoácidos de cadena pesada que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 mutaciones en comparación con la secuencia de aminoácidos de

35 35 cadena pesada de un anticuerpo anti-CD52 de referencia (por ejemplo, Ab26). Las mutaciones pueden estar en las CDR, en las FR o en los dominios constantes.

Los ácidos nucleicos de la presente invención se pueden usar para producir anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CD52 humana. Por ejemplo, un ácido nucleico (p. ej., ADN (tal como ADNc), o ARN) o uno o más ácidos nucleicos que codifican un anticuerpo humanizado de la presente invención se pueden incorporar en una construcción adecuada (p. ej., un vector recombinante) para la manipulación adicional de las secuencias o para la producción de los anticuerpos codificados en células hospedantes adecuadas.

También se proporcionan construcciones o vectores (p. ej., vectores de expresión) adecuados para la expresión de un anticuerpo humanizado que tiene especificidad de unión para CD52 humana. Existe una variedad de vectores disponibles, incluso vectores que se mantienen en una única copia o múltiples copias en una célula hospedante, o que se integran en el(s) cromosoma(s) de la célula hospedante. Las construcciones o vectores se pueden

40 45 introducir en una célula hospedante adecuada, y se pueden producir y mantener en cultivo células que expresan un anticuerpo humanizado de la presente invención. Se puede usar un vector simple o múltiples vectores para la expresión de un anticuerpo humanizado que tiene especificidad de unión para CD52 humana.

Los vectores de expresión adecuados, por ejemplo, vectores de expresión de células de mamíferos también pueden contener varios componentes, incluidos, pero sin limitarse a, uno o más de los siguientes: un origen de replicación; un gen marcador seleccionable; uno o más elementos de control de la expresión, tales como un elemento de control de la transcripción (p. ej., un promotor, un potenciador, un terminador) y/o una o más señales de traducción; una secuencia señal o secuencia líder para dirigirse a una membrana o para secreción. En una construcción o vector, se puede proporcionar una secuencia de péptido señal mediante la construcción o vector u otra fuente. Por ejemplo, se pueden usar las señales de transcripción y/o traducción de un anticuerpo para dirigir la expresión.

45 50 55 Se puede proporcionar un promotor para la expresión en una célula hospedante adecuada. Los promotores pueden ser constitutivos o inducibles. Por ejemplo, un promotor se puede enlazar funcionalmente con un ácido nucleico que codifica un anticuerpo o cadena de anticuerpo humanizado, de manera tal que dirija la expresión del polipéptido codificado. Existe disponible una variedad de promotores adecuados para hospedantes procariotas (p. ej., promotores lac, tac, T3, T7 para *E. coli*) y eucariotas (p. ej., alcohol deshidrogenasa de levadura (ADH1), SV40,

CMV). Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar el promotor adecuado para expresar un anticuerpo anti-CD52 o porción de este de la invención.

Además, los vectores (p. ej., vectores de expresión) típicamente comprenden un marcador seleccionable para la selección de células hospedantes que llevan el vector, y, en el caso de un vector replicable, un origen de replicación.

5 Los genes que codifican productos que confieren resistencia a antibióticos o fármacos son marcadores seleccionables comunes y se puede usar en células procariotas (p. ej., gen de β -lactamasa (resistencia a ampicilina), gen Tet (resistencia a tetraciclina) y eucariotas (p. ej., genes de resistencia a neomicina (G418 o geneticina), gpt (ácido micofenólico, ampicilina o higromicina). Los genes marcadores de dihidrofolato reductasa permiten la selección con metotrexato en una variedad de hospedantes. Los genes que codifican el producto génico de marcadores auxotróficos del hospedante (p. ej., LEU2, URA3, HIS3) se usan frecuentemente como marcadores seleccionables en levadura. También se contempla el uso de vectores víricos (p. ej., baculovirus) o fágicos, y vectores que son capaces de integrarse en el genoma de la célula hospedante, tales como vectores retrovíricos.

10 Por lo tanto, la invención se refiere a moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican el anticuerpo humanizado, la cadena ligera humanizada, la cadena pesada humanizada de la presente invención. La invención también se refiere a moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican una porción de unión a antígeno de los anticuerpos y sus cadenas. Las secuencias polipeptídicas codificadas por los ácidos nucleicos de la presente invención se describieron anteriormente y se describen en los siguientes Ejemplos.

15 En algunas realizaciones, un ácido nucleico o vector de la presente invención codifica una cadena pesada (o una porción de unión a antígeno de esta) o una cadena ligera (o una porción de unión a antígeno de esta) de la presente invención. En otras realizaciones, un ácido nucleico o vector de la presente invención codifica una cadena pesada y una cadena ligera (o porciones de unión a antígeno de estas) de la presente invención. Una célula hospedante que contiene el ácido nucleico que codifica la cadena pesada y el ácido nucleico que codifica la cadena ligera, o un ácido nucleico que codifica las cadenas pesada y ligera, se puede usar para producir un anticuerpo que comprende las cadenas pesada y ligera (o una porción de unión a antígeno del anticuerpo). El ácido nucleico que codifica la cadena pesada y el ácido nucleico que codifica la cadena ligera pueden colocar en vectores de expresión separados. También se pueden colocar en un vector de expresión simple con el mismo control de expresión o diferente. Véase, p. ej., Cabilly patente estadounidense 6.331.415; Fang patente estadounidense 7.662.623.

Método para producir anticuerpos que tienen especificidad para CD52 humana

20 Otro aspecto de la invención se refiere a un método para producir un anticuerpo anti-CD52 humana de la presente invención. El anticuerpo de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante la expresión de uno o más ácidos nucleicos recombinantes que codifican el anticuerpo en una célula hospedante adecuada. La célula hospedante se puede producir usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, las construcciones de expresión (p. ej., el uno o más vectores, p. ej., un vector de expresión de célula de mamífero) descritas en la presente memoria se pueden introducir en una célula hospedante adecuada, y la célula resultante se puede mantener (p. ej., en cultivo, en un animal, en una planta) en condiciones adecuadas para la expresión de la(s) construcción(es) o el(los) vector(es). Las células hospedantes adecuadas pueden ser procariotas, incluidas células bacterianas tales como *E. coli* (p. ej., cepa DH5 α ™ (Invitrogen, Carlsbad, Calif.)), *B. subtilis* y/u otras bacterias adecuadas; células eucariotas, tales como células fúngicas o de levadura (p. ej., *Pichia pastoris*, *Aspergillus* sp., *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Neurospora crassa*), u otras células eucariotas inferiores, y células de eucariotas superiores tales como las de insectos (p. ej., células de *Drosophila* Schneider S2, células de insecto Sf9 (WO 94/26087 (O'Connor), células de insecto TN5B1-4 (HIGH 5) (Invitrogen), mamíferos (p. ej., células COS, tales como COS-1 (n.º de acceso a ATCC CRL-1650) y COS-7 (n.º de acceso a ATCC CRL-1651), CHO (p. ej., n.º de acceso a ATCC CRL-9096), CHO DG44 (Urlaub, G. y Chasin, LA., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77(7):4216-4220 (1980)), 293 (n.º de acceso a ATCC CRL-1573), HeLa (n.º de acceso a ATCC CCL-2), CV1 (n.º de acceso a ATCC CCL-70), 40 WOP (Dailey, L., et al., J. Virol., 54:739-749 (1985)), 3T3, 293T (Pear, W. S., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90:8392-8396 (1993)), células NSO, células SP2/0, células HuT 78 y similares)), o plantas (p. ej., tabaco, lema (lenteja) y algas). (Véase, por ejemplo, Ausubel, F. M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons Inc. (1993)). En algunas realizaciones, la célula hospedante no es parte de un organismo multicelular (p. ej., planta o animal), p. ej., es una célula hospedante aislada o es parte de un cultivo celular.

45 La presente invención también se refiere a células que comprenden un ácido nucleico, p. ej., un vector, de la invención (p. ej., un vector de expresión). Por ejemplo, un ácido nucleico (es decir, uno o más ácidos nucleicos) que codifica las cadenas pesada y ligera de un anticuerpo humanizado, donde dicho anticuerpo tiene especificidad de unión para CD52 humana, o una construcción (es decir, una o más construcciones, p. ej., uno o más vectores) que comprende dicho(s) ácido(s) nucleico(s), se puede introducir en una célula hospedante adecuada mediante un método apropiado para la célula hospedante seleccionada (p. ej., transformación, transfección, electroporación, infección), donde el(los) ácido(s) nucleico(s) están o se vuelven funcionalmente enlazados con uno o más elementos de control de la expresión (p. ej., en un vector, en una construcción creada mediante procesos en la célula, integrada en el genoma de la célula hospedante). Las células hospedantes se pueden mantener en condiciones adecuadas

para la expresión (p. ej., en presencia de un inductor, medios adecuados complementados con sales, factores de crecimiento, antibióticos, complementos nutritivos adecuados, etc.), por medio de las cuales se produce(n) el(los) polipéptido(s) codificados. Si se desea, la proteína codificada (p. ej., anticuerpo humanizado, de anticuerpo de ratón, anticuerpo quimérico) se puede aislar, por ejemplo, de las células hospedantes, el medio de cultivo o la leche. Este proceso abarca la expresión en una célula hospedante (p. ej., una célula de glándula mamaria) de un animal o planta transgénico (p. ej., tabaco) (véase, p. ej., WO 92/03918).

5 Se pueden producir proteínas de fusión en las que una porción de anticuerpo (p. ej., un fragmento de unión a antígeno; cadena de anticuerpo) se enlaza con un resto distinto de anticuerpo (es decir, un resto que no se produce en anticuerpos según se encuentra en la naturaleza) en una ubicación en el extremo N, una ubicación en el extremo C o internamente para la proteína de fusión. Por ejemplo, algunas realizaciones se pueden producir mediante la inserción de un ácido nucleico que codifica una(s) secuencia(s) de anticuerpo en un vector de expresión adecuado, tal como un vector pET (p. ej., pET-15b, Novagen), un vector fágico (p. ej., pCANTAB 5 E, Pharmacia) u otro vector (p. ej., vector de fusión de proteína A pRIT2T, Pharmacia). La construcción resultante se puede introducir en una célula hospedante adecuada para la expresión. Tras la expresión, algunas proteínas de fusión se pueden aislar o purificar a partir de un lisado celular por medio de una matriz de afinidad adecuada (véase, p. ej., Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel, F. M. et al., Eds., tomo 2, supl. 26, págs. 16.4.1-16.7.8 (1991)).

10 La invención se refiere a una célula hospedante que comprende ácido(s) nucleico(s) recombinante(s) que codifican un anticuerpo proporcionado en la presente memoria (p. ej., un anticuerpo, una cadena ligera o una cadena pesada, una región variable de cadena ligera o regiones variables de cadena pesada). La invención también se refiere a una célula hospedante que comprende ácido(s) nucleico(s) recombinante(s) que codifican una porción de unión a antígeno del anticuerpo o sus cadenas. En algunas realizaciones, la célula hospedante comprende un vector recombinante (p. ej., vector de expresión, vector de expresión de célula de mamífero) de la invención, como al que se hace referencia en la presente memoria.

15 La invención también se refiere a un método para preparar un anticuerpo o una cadena polipeptídica de anticuerpo de la presente invención. En una realización, el método comprende mantener una célula hospedante de la invención, según se describe en la presente memoria (p. ej., una célula hospedante que contiene uno o más ácidos nucleicos aislados que codifican el anticuerpo o cadena polipeptídica (p. ej., una cadena ligera y una cadena pesada de la invención) en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo o cadena polipeptídica. Por ejemplo, se puede cultivar una célula hospedante sobre un sustrato o en suspensión. En algunas realizaciones, el método comprende, además, la etapa de purificar o aislar el anticuerpo o cadena polipeptídica.

20 Se pueden llevar a cabo selecciones usando CD52 acoplada a DYNABEADS M-270 amina (Dynal) según las recomendaciones del fabricante. Alternativamente, se pueden preparar selecciones usando CD52 biotinilada mediante el uso del reactivo específico de amina primaria succinimidil-6-(biotinamido)hexanoato siguiendo las instrucciones del fabricante (EZ link NHS LC Biotin, Pierce).

25 35 Los resultados de las selecciones se pueden someter a prueba como preparaciones periplasmáticas en barridos de alto rendimiento basados en ensayos de competición que miden la capacidad de scFv o IgGs para competir por la unión a CD52.

40 45 Las muestras que son capaces de competir en los barridos de alto rendimiento se pueden someter a secuenciación de ADN según se describe en Vaughan *et al.* (1996) y Osburn *et al.* (1996). A continuación, los clones se expresarán y purificarán como scFv o IgG y se evaluarán para determinar su capacidad para unirse a CD52, neutralizar CD52 o una combinación de estos, p. ej., mediante el uso de ensayos tales como el ensayo de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC) y el ensayo de citotoxicidad dependiente de complemento (CDC). Las preparaciones de scFv purificadas, a continuación, se pueden preparar según se describe en el Ejemplo 3 de WO 01/66754. Se pueden determinar las concentraciones proteicas de las preparaciones de scFv o IgG purificadas usando el método BCA (Pierce). Se pueden usar estrategias similares para el barrido para determinar un colaborador óptimo (la cadena opuesta) de una cadena pesada o ligera de anticuerpo fijo (o V_H o V_L).

50 Los anticuerpos de la invención pueden estar en forma purificada o aislada (p. ej., haber sido separados de las moléculas (p. ej., péptidos) de su fuente de origen (p. ej., el sobrenadante de células; en una mezcla tal como una mezcla de anticuerpos en una biblioteca), e incluyen anticuerpos obtenidos mediante métodos descritos en la presente memoria u otros métodos adecuados. Los anticuerpos aislados incluyen sustancialmente anticuerpos puros (esencialmente puros) y anticuerpos producidos mediante síntesis química, técnicas recombinantes y una combinación de estas.

Anticuerpos que contienen un resto toxínico o una toxina

55 La invención también se refiere a anticuerpos que comprenden un resto toxínico o una toxina. Los restos toxínicos adecuados comprenden una toxina (p. ej., toxina tensioactiva, citotoxina). El resto toxínico o toxina se puede enlazar o conjugar con el anticuerpo usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, el resto toxínico o toxina se puede

unir covalentemente al anticuerpo directamente o a través de un enlazador adecuado. Los enlazadores adecuados pueden incluir enlazadores no escindibles o escindibles, por ejemplo, enlazadores escindibles por pH o enlazadores que comprenden un sitio de escisión para una enzima celular. Dichos enlazadores escindibles se pueden usar para preparar un anticuerpo que puede liberar un resto toxínico o toxina después de que se internaliza el anticuerpo.

- 5 Se puede usar una variedad de métodos para enlazar o conjugar un resto toxínico o toxina con un anticuerpo. El método específico seleccionado dependerá del resto toxínico o toxina y el anticuerpo al que se enlazará o conjugará. Si se desea, se pueden usar enlazadores que contienen grupos funcionales terminales para enlazar el anticuerpo y el resto toxínico o toxina. En general, la conjugación se logra al hacer reaccionar el resto toxínico o la toxina que contiene un grupo funcional reactivo (o está modificado para contener un grupo funcional reactivo) con un enlazador 10 o directamente con un anticuerpo. Los enlaces covalentes se forman al hacer reaccionar un resto toxínico o toxina que contiene (o está modificado para contener) un resto químico o grupo funcional que puede, en condiciones adecuadas, hacer reacción con un segundo grupo químico para formar así un enlace covalente. Si se desea, se puede agregar un grupo químico reactivo adecuado a un anticuerpo o a un enlazador mediante el uso de cualquier 15 método adecuado. (Véase, p. ej., Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, Calif. (1996).) En la técnica se conocen muchas combinaciones de grupo químico reactivo adecuadas, por ejemplo, un grupo amina puede hacer reacción con un grupo electrófilo tal como tosilato, mesilato, halo, éster de N-hidroxisuccinimidilo (NHS) y similares. Los tioles pueden hacer reacción con maleimida, yodoacetilo, acrilolilo, disulfuros de piridilo, tiol de ácido 5-tiol-2-nitrobenzoico (TNB-tiol) y similares. Un grupo funcional aldehído se puede 20 acoplar con moléculas que contienen amina o hidrazida y un grupo azida puede hacer reacción con un grupo fósforo trivalente para formar ligaduras de fosforamidato o fosforimida. En la técnica se conocen métodos adecuados para introducir grupos de activación en moléculas (Véase, por ejemplo, Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, Calif. (1996)).

Los restos toxínicos y toxinas adecuados incluyen, por ejemplo, maitansinoide, un taxano, una caliqueamicina, una duocarmicina o derivados de estos. El maitansinoide puede ser, por ejemplo, maitansinol o un análogo de maitansinol. Los ejemplos de análogos de maitansinol incluyen aquellos que tienen un anillo aromático modificado y aquellos que tienen modificaciones en otras posiciones. El maitansinol y los análogos de maitansinol se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses 5.208.020 y 6.333.410. El maitansinol se puede acoplar a anticuerpos y fragmentos de anticuerpo usando, p. ej., un N-succinimidil 3-(2-piridilditio)propionato (también conocido como N-succinimidil 4-(2-piridilditio)pentanoato (o SPP)), 4-succinimidil-oxicarbonil-a-(2-piridilditio)-tolueno (SMPT), N-succinimidil-3-(2-piridilditio)butirato (SDPB), 2 iminotiolano o anhídrido S-acetilsuccínico. El taxano puede ser, por ejemplo, un taxol, taxótero o taxano nuevo (véase, p. ej., WO 01/38318). La caliqueamicina puede ser, por ejemplo, una caliqueamicina de complejo de bromo, una caliqueamicina de complejo de yodo o análogos y miméticos de estos. Las caliqueamicinas de complejo de bromo incluyen I1-BR, I2-BR, I3-BR, I4-BR, J1-BR, J2-BR y K1-BR. Las caliqueamicinas de complejo de yodo incluyen I1-I, I2-1, I3-I, J1-I, J2-I, L1-I y K1-BR. La caloqueamicina y mutantes, 35 análogos y miméticos de esta se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses 4.970.198, 5.264.586, 5.550.246, 5.712.374 y 5.714.586. Los análogos de duocarmicina se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses 5.070.092, 5.187.186, 5.641.780, 5.641.780, 4.923.990 y 5.101.038.

Los ejemplos de otras toxinas incluyen, pero no se limitan a, antimetabolitos, agentes alquilantes, antraciclinas, 40 antibióticos y agentes antimitóticos. La toxina también puede ser una toxina tensioactiva, tal como una toxina que es un generador de radicales libres o resto que contiene radionúclido. La toxina puede ser una proteína, polipéptido o péptido, p. ej., de fuentes bacterianas o una proteína vegetal.

Los compuestos no codificantes de ácidos nucleicos diseñados para unirse, inhabilitar, promover la degradación o prevenir la producción del ARNm responsable de generar una proteína diana específica también se pueden usar como toxina. Los compuestos no codificantes incluyen ARN o ADN, mono o bicatenario, no codificante, 45 oligonucleótidos o sus análogos, que pueden hibridarse específicamente con especies de ARNm individuales y evitar la transcripción y/o el procesamiento por ARN de la especie de ARNm y/o la traducción del polipéptido codificado y lograr así una reducción en la cantidad de polipéptido codificado respectivo. Ching, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86: 10006-10010 (1989); Broder, et al., Ann. Int. Med. 113: 604-618 (1990); Loreau, et al., FEBS Letters 274: 53-56 (1990).

50 Las toxinas también pueden ser agentes fotoactivos. Los agentes fotoactivos adecuados incluyen materiales basados en porfirina tales como sodio porfimer, las porfirinas verdes, clorina E6, el propio derivado de hematoporfirina, ftalocianinas, etiopurpurinas, texafrina y similares.

La toxina puede ser un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a una diana intracelular. Dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo se pueden dirigir a compartimientos o dianas subcelulares definidos.

55 Métodos y composiciones terapéuticos

Una composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más anticuerpos y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, por

ejemplo, agua, disolución salina, disolución salina tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como combinaciones de estos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden comprender, además, cantidades menores de sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o tampones que potencian el tiempo de conservación o la eficacia de la proteína de fusión. Las composiciones se 5 pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del(de los) ingrediente(s) activo(s) después de la administración. En la técnica se conocen composiciones farmacéuticas y procesos adecuados para prepararlas. Véase, p. ej., Remington (2005), THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, A. Gennaro, et al., eds., 21a. ed., Mack Publishing Co. La composición farmacéutica puede comprender, además, un agente inmunosupresor/ inmunomodulador y/o antiinflamatorio. Un método para tratar una enfermedad inmunitaria en un 10 paciente que necesita dicho tratamiento puede comprender administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica. La activación de linfocitos T mediada por CD40 antagonista podría inhibir respuestas de linfocitos T indeseadas que se producen durante la autoinmunidad, rechazo de trasplante o respuestas alérgicas, por ejemplo. Inhibir la activación de linfocitos T mediada por CD40 podría moderar la progresión y/o gravedad de estas enfermedades.

15 Según se usa en la presente memoria, un «paciente» significa un animal, p. ej., mamífero, incluidos humanos. El paciente puede haber recibido un diagnóstico de enfermedad inmunitaria o cáncer. «Tratamiento» o «tratar» o «tratando» se refiere al proceso que implica aliviar la progresión o gravedad de un síntoma, trastorno, afección o enfermedad. Una «enfermedad inmunitaria» se refiere a cualquier enfermedad asociada con el desarrollo de una reacción inmunitaria en un individuo, incluida una reacción inmunitaria celular y/o humoral. Los ejemplos de 20 enfermedades inmunitarias incluyen, pero no se limitan a, inflamación, alergia, enfermedad autoinmunitaria o enfermedad relacionada con injerto. La enfermedad autoinmunitaria se puede seleccionar del grupo que consiste en lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes, psoriasis, esclerodermia, ateroesclerosis, enfermedad intestinal inflamatoria y colitis ulcerosa.

25 Los anticuerpos de la presente invención son útiles en la inmunosupresión e inmunoablación. Los anticuerpos se dirigen a células que expresan CD52 (p. ej., linfocitos T y B) y reducen (o «destruyen», según se usa en la presente memoria) su población en un sujeto que lo necesita. La destrucción de los linfocitos puede ser útil para tratar una variedad de enfermedades y afecciones tales como inflamación, enfermedades autoinmunitarias y cáncer (p. ej., neoplasia linfocítica (ya sea de linfocitos B o T)). Véase, p. ej., Reiff, A., Hematology, 10(2):79-93 (2005). Los 30 ejemplos de enfermedades y afecciones que se pueden tratar con los anticuerpos o porciones de unión a antígeno de la presente invención incluyen, sin limitación, esclerosis múltiple, lupus, artritis reumatoide, enfermedad del injerto contra el hospedante (GVHD, por sus siglas en inglés), enfermedad intestinal inflamatoria, vasculitis, enfermedad de Behcet, granulomatosis de Wegener, síndrome de Sjogren, uveítis, psoriasis, esclerodermia, polimiositis, diabetes tipo I (basada en autoinmunidad), citopenias autoinmunitarias (p. ej., neutropenia autoinmunitaria, PRCA resistente dependiente de transfusión, leucemia y linfoma y/o como linfoma no hodgkiniano con neoplasia maligna y leucemia 35 linfocítica crónica de linfocitos B (CLL, por sus siglas en inglés). El anticuerpo también se puede administrar profilácticamente para prevenir la aparición de la inflamación, o la recidiva de una enfermedad autoinmunitaria o cáncer. Por ejemplo, el anticuerpo de la presente invención se puede administrar como parte de un régimen de 40 acondicionamiento para preparar a un paciente para un trasplante (p. ej., un trasplante de células madre, una infusión de linfocitos T autólogos o alógenos o un trasplante de un órgano sólido). En algunas realizaciones, los anticuerpos y las porciones de unión a antígeno de la invención se usan para producir medicamentos para el tratamiento de una enfermedad inmunitaria o cáncer.

45 Se puede usar cualquier método o vía adecuado para administrar el polipéptido de anticuerpo o la composición farmacéutica. Las vías de administración incluyen, por ejemplo, parenteral (p. ej., inyección intravenosa, intraarterial, intramuscular, intratecal, intraperitoneal, subcutánea), oral (p. ej., alimentaria), local, tópica, inhalación (p. ej., intrabronquial, intranasal o inhalación oral, gotas intranasales), o rectal, dependiendo de la enfermedad o afección que se va a tratar. Una dosis terapéuticamente eficaz de polipéptido(s) de anticuerpo administrado(s) depende de 50 diversos factores que incluyen, por ejemplo, el tipo y gravedad de la enfermedad inmunitaria que se va a tratar, el uso de politerapia, la vía de administración del(de los) polipéptido(s) de anticuerpo o composición farmacéutica, y el peso del paciente. Un intervalo no limitante para una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo es 0,1-20 mg/kg, y en un aspecto, 1-10 mg/kg, con respecto al peso corporal del paciente. La dosis de polipéptido(s) de anticuerpo se puede orientar adicionalmente por la cantidad de polipéptido(s) de anticuerpo necesaria para antagonizar a CD52 en modelos *in vitro* e/o *in vivo* de estados de enfermedad.

55 El anticuerpo de la presente invención se puede administrar en una dosificación unitaria simple o en múltiples dosis en cualquier punto de tiempo considerado adecuado por un profesional sanitario. La dosificación se puede determinar mediante métodos conocidos en la técnica y puede depender, por ejemplo, de la edad, sensibilidad, tolerancia y bienestar general del individuo. El anticuerpo o porción se puede administrar en una infusión en un período de varias horas, p. ej., 3, 4, 5 o 6 horas. El anticuerpo o porción se puede administrar en diversos regímenes, según sea adecuado, p. ej., en dos, tres, cuatro, cinco o seis días consecutivos, en uno o más ciclos, separado por 3 o más meses, p. ej., 12 o 24 meses. La dosis total de anticuerpo anti-CD52 administrada en

cualquier ciclo puede ser 10-60 mg. En una realización, los anticuerpos o porciones de la invención se administran a un paciente usando los mismos regímenes de dosificación que Campath-1H®.

Los anticuerpos de la presente invención se pueden administrar a un individuo (p. ej., un humano) solos o junto con otro agente (p. ej., un inmunosupresor) en una politerapia. El anticuerpo se puede administrar, antes, junto con o después de la administración de un agente adicional. En algunas realizaciones, el agente adicional es, por ejemplo, un compuesto antiinflamatorio tal como sulfasalazina, otro compuesto antiinflamatorio no esteroide o un compuesto antiinflamatorio esteroide. En algunas realizaciones, el agente adicional es otro anticuerpo destructor de linfocitos tal como otro anticuerpo anti-CD52, un anticuerpo anti-CD20, un anticuerpo anti-BAFF, un anticuerpo anti-BAFF-R, y similares. En algunas realizaciones, el agente adicional es, p. ej., una citocina (p. ej., IL-7), anticuerpo anti-receptor de citocina, o un receptor soluble, que distorsiona, manipula y/o aumenta el proceso de reconstitución que se produce tras la destrucción de los linfocitos mediada por un anticuerpo anti-CD52 (véase, p. ej., Sportes et al., "Cytokine Therapies: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1182:28-38 (2009)). En otra realización, un mimético peptídico sintético se puede administrar junto con un anticuerpo de la presente invención.

Debido a que los anticuerpos de la presente invención se dirigen a células que expresan CD52, los anticuerpos también se pueden usar para destruir tipos de células CD52+ distintos de linfocitos T y B. Por ejemplo, estudios han demostrado que los leucocitos vasculares (VLC, por sus siglas en inglés) y los monocitos Tie2+, células mieloídes que expresan niveles elevados de CD52, promueven la angiogénesis tumoral y contribuyen a la resistencia tumoral a la terapia anti-VEGF. Pulaski et al., J. Translational Med. 7:49 (2009). Por lo tanto, los anticuerpos anti-CD52 de la presente invención se pueden usar para inhibir la angiogénesis tumoral al dirigirse a VLC y monocitos Tie2+. Con este fin, los anticuerpos anti-CD52 se pueden administrar sistémicamente, o localmente en un sitio de neovascularización, tal como un sitio tumoral. La terapia con anticuerpo anti-CD52 se puede usar junto con un tratamiento para el cáncer habitual tal como quimioterapia, cirugía o radiación, o con otra terapia dirigida, tal como terapia con anticuerpo anti-VEGF. La terapia con anticuerpo anti-CD52 se puede usar para tratar, por ejemplo, el cáncer de mama, cáncer de pulmón, glioma, cáncer colorrectal, y cualesquiera otras indicaciones para anticuerpos anti-VEGF. La terapia con anticuerpo anti-CD52 se puede usar en otras afecciones de neovascularización que incluyen afecciones neovasculares no oncológicas.

Estudios han demostrado que la destrucción de linfocitos mediante alemtuzumab está mediada por neutrófilos y linfocitos citolíticos (Hu et al., Immunology 128:260-270 (2009)). Por lo tanto, en una realización de politerapia, se puede administrar un agente que estimula los neutrófilos y linfocitos citolíticos a un paciente, antes, durante o después de la terapia con el anticuerpo anti-CD52, para potenciar la terapia con el anticuerpo. La estimulación de los neutrófilos y/o linfocitos citolíticos incluye, sin limitación, (1) aumentar su velocidad de división, (2) aumentar su expresión en la superficie celular de los receptores Fc correspondientes al isótipo del anticuerpo anti-CD52 (p. ej., Fc_γRIIIa y Fc_γRIIIb, Fc_γRII, Fc_γRI y Fc_αRI), (3) movilizar y aumentar la cantidad de células en circulación, (4) reunir las células para que se dirijan a los sitios (p. ej., sitios de tumores, inflamación o daño tisular), (5) y aumentar su actividad citotóxica. Los ejemplos de agentes que estimulan neutrófilos y/o linfocitos citolíticos incluyen, por ejemplo, el factor estimulante de colonias de monocitos y granulocitos (GM-CSF, por sus siglas en inglés) (p. ej., LEUKINE® o sargramostim y molgramostim); factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) (p. ej., NEUPOGEN® o filgrastim, filgrastim pegilado y lenograstim); interferón gamma (p. ej., ACTIMMUNE®); antagonistas del receptor de quimiocina CXC 4 (CXCR4, por sus siglas en inglés) (p. ej., MOZOBIL™ o plerixafor); y agonistas del receptor de quimiocina CXC 2 (CXCR2, por sus siglas en inglés). El recuento de neutrófilos del paciente se puede monitorizar periódicamente para garantizar la eficacia óptima del tratamiento. El recuento de neutrófilos del paciente también se puede medir antes del inicio del tratamiento con el anticuerpo anti-CD52. La cantidad de estimulante se puede ajustar en función del recuento de neutrófilos del paciente. Se puede usar una dosis más alta del estimulante si el paciente tiene un recuento de neutrófilos más bajo que el normal. Durante los períodos de neutropenia, que pueden ser causados por el tratamiento con el anticuerpo anti-CD52, también se puede administrar una dosis más alta de estimulante de neutrófilos para maximizar el efecto del anticuerpo anti-CD52.

Debido a que la estimulación de los neutrófilos y/o linfocitos citolíticos mejora la eficacia de la terapia con anticuerpo anti-CD52, esta realización de politerapia permite usar menos anticuerpo en un paciente mientras se mantiene una eficacia del tratamiento similar. Usar menos anticuerpo anti-CD52 mientras se mantiene la eficacia del tratamiento puede ayudar a reducir los efectos secundarios del anticuerpo anti-CD52, que incluyen respuesta inmunitaria en el paciente contra el anticuerpo administrado, así como el desarrollo de autoinmunidad secundaria (autoinmunidad que surge durante o después del tratamiento con el anticuerpo anti-CD52). Esta realización de politerapia también es útil en un escenario de oncología, p. ej., cuando el paciente tiene neutropenia.

En otra realización de politerapia, se puede usar un estimulante de linfocitos T reguladores para potenciar la terapia con el anticuerpo anti-CD52. Se ha mostrado que los anticuerpos anti-CD52 destruyen linfocitos T reguladores CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ en una medida mucho menor en comparación con otros linfocitos T CD4⁺. Los linfocitos T reguladores (también conocidos como «Treg» o linfocitos T supresores) son células que son capaces de inhibir la proliferación y/o función de otras células linfoides a través de mecanismos dependientes del contacto o

independientes del contacto (p. ej., producción de citocina). Se han descrito diversos tipos de linfocitos T reguladores, incluidos linfocitos T y δ , linfocitos citolíticos naturales T (NKT, por sus siglas en inglés), linfocitos T CD8 $^{+}$, linfocitos T CD4 $^{+}$ y linfocitos T CD4 $^{+}$ CD8 $^{-}$ doble negativos. Véase, p. ej., Bach et al., Immunol. 3:189-98 (2003). Los linfocitos T reguladores CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ FoxP3 $^{+}$ se han llamado linfocitos T reguladores «de origen natural»;

5 expresan CD4, CD25 y el factor de transcripción de la familia forkhead FoxP3 (secuencia p3 forkhead). Por lo tanto, en esta realización de politerapia, se puede administrar un agente que estimula linfocitos T reguladores CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ FoxP3 $^{+}$ antes, durante o después de la terapia con el anticuerpo anti-CD52, para distorsionar la composición del sistema inmunitario tras la destrucción de los linfocitos. El agente puede, por ejemplo, activar aquellos linfocitos T, estabilizar y/o expandir la población de células, movilizar y aumentar la circulación de células, y/o reunir células y dirigirlas a sitios. Los ejemplos de dichos agentes son rapamicina, TGF- β activo o latente (p. ej., TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, TGF- β 4 y TGF- β 5), IL-10, IL-4, IFN- α , vitamina D (p. ej., vitamina D3), dexametasona y mofetil micofenolato (véase, p. ej., Barrat et al., J. Exp. Med. 195:603-616 (2002); Gregori et al., J. Immunol. 167: 1945-1953 (2001); Battaglia et al., Blood 105: 4743-4748 (2005); Battaglia et al., J. Immunol. 177:8338-8347 (2006)).

10 En la presente invención, una cantidad eficaz de anticuerpo anti-CD52 para tratar una enfermedad es una cantidad que ayuda al sujeto tratado a alcanzar uno o más criterios de valoración clínicos deseados. Por ejemplo, para el lupus (cuyas manifestaciones incluyen lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, lupus eritematoso cutáneo, lupus del SNC, manifestaciones cardiovasculares, manifestaciones pulmonares, manifestaciones hepáticas, manifestaciones hematológicas, manifestaciones gastrointestinales, manifestaciones musculoesqueléticas, lupus eritematoso neonatal, lupus eritematoso sistémico infantil, lupus eritematoso inducido por fármaco, síndrome 15 antifosfolípido y síndromes de deficiencia de complemento que resultan en manifestaciones lúpicas; véase, p. ej., Robert G. Lahita, Editor, Systemic Lupus Erythematosus, 4a Ed., Elsevier Academic Press, 2004), los criterios de valoración clínicos se pueden medir al monitorizar un sistema de órganos afectado (p. ej., hematuria y/o proteinuria para la nefritis lúpica) y/o el uso de un índice de actividad de la enfermedad que proporciona una puntuación 20 compuesta de la gravedad de la enfermedad en diversos sistemas de órganos (p. ej., BILAG, SLAM, SLEDAI, ECLAM). Véase, p. ej., Mandl et al., "Monitoring patients with systemic lupus erythematosus" en Systemic Lupus Erythematosus, 4^a edición, págs. 619-631, R. G. Lahita, Editor, Elsevier Academic Press, (2004).

25 Los anticuerpos o porciones de estos de la invención se pueden usar para tratar a un individuo que se ha tratado anteriormente con Campath-1H® quien ha desarrollado anticuerpos neutralizantes para Campath-1H® (p. ej., un individuo resistente a Campath-1H®). Por ejemplo, se podría tratar a un individuo que tiene una enfermedad autoinmunitaria (p. ej., esclerosis múltiple, lupus, vasculitis) y/o un cáncer (p. ej., una leucemia (p. ej., leucemia linfocítica crónica), un linfoma (p. ej., linfoma no hodgkiniano)) quien ha sido tratado anteriormente con Campath-1H® (p. ej., con uno o más ciclos de tratamiento con Campath-1H®) y que ha desarrollado anticuerpos neutralizantes para Campath-1H® que reducen la eficacia de un tratamiento adicional con Campath-1H®. En otra realización, se podría tratar a un individuo que se ha vuelto resistente al tratamiento con un anticuerpo humanizado específico descrito en la presente memoria con uno de los otros anticuerpos humanizados descritos en la presente memoria.

30 A modo de ejemplo, los anticuerpos o porciones de la presente invención son agentes terapéuticos útiles para tratar la esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés). La MS incluye esclerosis múltiple con recidiva-remisión, secundaria progresiva, primaria progresiva y progresiva con recidiva ((Lublin et al., Neurology 46 (4), 907-11 (1996)), 35 el diagnóstico se hace por medio de, por ejemplo, la historia de síntomas y exámenes neurológicos con la ayuda de pruebas como imágenes de resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés), punciones lumbares, pruebas de potenciales provocados y análisis en laboratorio de muestras de sangre. En la MS, los objetivos del tratamiento son reducir el riesgo, frecuencia y/o gravedad de las recidivas, prevenir o reducir la discapacidad que surge de la 40 progresión de la enfermedad y promover la reparación tisular. Por lo tanto, una cantidad de anticuerpo anti-CD52 que ayuda a alcanzar un criterio de valoración clínico consistente con uno o más de estos objetivos es una cantidad eficaz de anticuerpo para el tratamiento. Por ejemplo, se puede indicar un anticuerpo anti-CD52 o porción de la 45 presente invención para tratar formas recidivantes de MS para enlentecer o revertir la acumulación de discapacidad física y reducir la frecuencia de exacerbaciones clínicas. El anticuerpo o porción se puede someter a prueba en ensayos clínicos para determinar su eficacia para reducir el riesgo de recidiva y el riesgo de progresión de la 50 discapacidad clínicamente significativa. El anticuerpo o porción se puede administrar a pacientes que tienen una recidiva activa o están en riesgo de desarrollar una recidiva, o a un paciente que sufre un deterioro progresivo. Véase, p. ej., la publicación de patente estadounidense 2008/0267 954.

55 Los métodos y composiciones de la presente invención son útiles para tratar a pacientes con MS que han tenido una respuesta subóptima a terapia para modificación de la MS anterior. El paciente con MS puede ser un paciente con recidiva-remisión (RRMS, por sus siglas en inglés) que ha recibido anteriormente una terapia para modificar la MS, por ejemplo, interferón beta-1a (p. ej., AVONEX® y REBIF®), interferón beta-1b (p. ej., BETASERON® y EXTAVIA®), acetato de glatiramer (p. ej., COPAXONE®), mitoxantrona (p. ej., NOVANTRONE®), natalizumab (p. ej., TYSABRI®), fingolimod (p. ej., GILENYA®) y teriflunomida (p. ej., AUBAGIO™). En una realización, la terapia 60 para modificar la MS anterior no es alemtuzumab (p. ej., CAMPATH, MABCAMPATH o LEMTRADA™) ni otro anticuerpo anti-CD52. El paciente tratado anteriormente puede haber tenido una recidiva de MS o actividad de MS

renovada mientras estaba en tratamiento o poco tiempo después de recibir tratamiento (p. ej., después de un año). La actividad de MS renovada pueden incluir síntomas neurológicos nuevos o empeorados atribuibles a la MS, un aumento en la puntuación EDSS del paciente (Kurtzke, Neurology 1983;33:1444-52), una disminución en la puntuación Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) del paciente (Cutter et al., Brain 1999;122(Pt 5):871-82), 5 lesiones craneales o medulares nuevas o agrandadas, pérdida de volumen cerebral y/o neurodegeneración determinada por tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés). Por ejemplo, el paciente puede haber tenido al menos una recidiva anterior mientras recibía tratamiento con interferón beta o glatiramer. El paciente también puede haber tenido al menos una de las siguientes características: aparición de síntomas 10 o menos años 10 antes del inicio del primer ciclo de tratamiento con el anticuerpo anti-CD52; al menos dos ataques en los dos años antes del inicio del primer ciclo de tratamiento con el anticuerpo anti-CD52; al menos una recidiva mientras recibía interferón beta o glatiramer después de al menos seis meses de tratamiento; puntuación de escala de estado de discapacidad expandida (EDSS, por sus siglas en inglés) de 5,0 o menor; y anomalías en imágenes de resonancia magnética (MRI) del cráneo y médula espinal.

En una realización, un anticuerpo o porción de la invención se administra a un paciente con MS que tiene una 15 enfermedad autoinmunitaria (p. ej., esclerosis múltiple (MS)) en un régimen que comprende la administración de un primer ciclo del anticuerpo y posteriormente al menos un ciclo adicional del anticuerpo, en el que cada ciclo de tratamiento comprende 1-5 dosis que se aplican en días consecutivos, y en donde cada ciclo de tratamiento está separado el siguiente ciclo por al menos 1-24 meses (p. ej., 12 meses). Por ejemplo, en una realización, un paciente 20 que tiene esclerosis múltiple se trata con un primer ciclo de anticuerpo que comprende 5 dosis diarias del anticuerpo y posteriormente al menos un ciclo adicional de tratamiento con el anticuerpo, en el que el tratamiento se produce un año después del primer ciclo y comprende 3 dosis del anticuerpo aplicadas en días consecutivos. En una realización, un anticuerpo anti-CD52 se administra a un paciente que tiene esclerosis múltiple en cinco días 25 consecutivos a 12 mg/día en un primer ciclo de tratamiento; y después de un año, el anticuerpo anti-CD52 se administra al paciente en tres días consecutivos a 12 mg/día en un segundo ciclo de tratamiento. En una realización, un anticuerpo anti-CD52 se administra a un paciente que tiene esclerosis múltiple en una dosis total de 60 mg en cinco días consecutivos en un primer ciclo de tratamiento; y después de un año, el anticuerpo anti-CD52 se administra al paciente en una dosis total de 36 mg en tres días consecutivos en un segundo ciclo de tratamiento.

En los métodos y composiciones de la presente invención, un «año» no tiene que ser igual a exactamente 365 días 30 o 12 meses. Por ejemplo, el segundo ciclo de un anticuerpo anti-CD52 no se tiene que administrar exactamente 365 días o 12 meses después del primer ciclo de administración de un anticuerpo anti-CD52. El segundo ciclo se puede iniciar 365 días más o menos hasta 6 meses, más o menos hasta 5 meses, más o menos hasta 4 meses, más o menos hasta 3 meses, más o menos hasta 2 meses, más o menos hasta un mes, más o menos hasta 4 semanas, más o menos hasta 3 semanas, más o menos hasta 2 semanas o más o menos hasta una semana después del inicio del primer ciclo.

35 En otra realización, un paciente que tiene MS solo se vuelve a tratar después de que se ha observado evidencia de actividad de MS renovada (véase, p. ej., WO 2008/031626). En algunas realizaciones, puede ser necesario administrar ciclos de tratamiento más frecuentes (p. ej., cada cuatro meses, cada seis meses) si pacientes con formas más avanzadas de MS o formas más progresivas de otras enfermedades autoinmunitarias (tales como vasculitis; véase, p. ej., Walsh et al., Ann Rheum Dis 67:1322-1327 (2008)) sufren una recidiva poco tiempo después 40 de su último ciclo de tratamiento o exhiben actividad de MS renovada. La evidencia de actividad de MS renovada se puede determinar en función de la opinión profesional del médico tratando, usando cualquier medio disponible para dicho médico. Existe una variedad de técnicas disponibles actualmente para que los médicos diagnostiquen la actividad de MS renovada que incluyen, sin limitación, medios clínicos (recidiva o progresión de discapacidad neurológica) o mediante imágenes de resonancia magnética (MRI) del cerebro o médula espinal. Según lo entienden 45 los médicos, la actividad de la enfermedad detectada a través de MRI se puede indicar por la aparición de nuevas lesiones cerebrales o medulares en imágenes ponderadas en T1 (potenciadas o no potenciadas) o T2 o por el aumento del volumen de dichas lesiones.

Dado que los métodos de diagnóstico para la MS evolucionan de manera continua, se anticipa que pueden hacer 50 métodos adicionales en el futuro que detectarán la actividad de MS renovada (p. ej., relación de transferencia de magnetización o MR-espectroscopía). El método de diagnóstico específico usado para detectar la actividad de MS renovada no es una limitación de la invención reivindicada. En ciertas realizaciones, se llevan a cabo MRI repetidas a intervalos fijos después de un ciclo de tratamiento para determinar si es necesario el retratamiento de cualquier paciente dado y el punto de tiempo óptimo para el retratamiento de dicho paciente. En general, es deseable que el retratamiento se produzca antes de que la enfermedad se vuelva a manifestar clínicamente.

55 Los métodos y composiciones de la invención pueden usarse en combinación con otras terapias de modificación de la MS. Los ejemplos no limitantes de terapias de modificación de la MS incluyen interferón beta-1a (p. ej., AVONEX® y REBIF®), interferón beta-1b (p. ej., BETASERON® y EXTAVIA®), acetato de glatiramer (p. ej., COPAXONE®), mitoxantrona (p. ej., NOVANTRONE®), natalizumab (p. ej., TYSABRI®), fingolimod (p. ej., GILENYA®) y teriflunomida (p. ej., AUBAGIO®).

En algunas realizaciones, los métodos y composiciones de la invención pueden usarse en combinación con tratamientos o terapias generalizados o no específicos, por ejemplo, esteroides (p. ej., corticoesteroides) o dalfampridina (p. ej., AMPYRA®).

- 5 En un aspecto, se pueden administrar fármacos conocidos para los expertos en la técnica como eficaces para tratar efectos secundarios relacionados con la infusión antes, durante o después de la infusión del anticuerpo anti-CD52. Dichos fármacos incluyen corticoesteroides (p. ej., metilprednisolona), acetaminofeno y antihistamínicos (p. ej., difenhidramina). En algunas realizaciones, los pacientes reciben 1 g/día de metilprednisolona intravenosa en uno, dos, tres, cuatro o cinco días consecutivos durante un ciclo de tratamiento con un anticuerpo de la invención.
- 10 En una realización de la invención, los pacientes pueden recibir adicionalmente un fármaco que sirve como profilaxis contra el herpes. Por ejemplo, los pacientes pueden recibir 200 mg de aciclovir (p. ej., ZOVIRAX®) dos veces al día durante la administración de un anticuerpo de la invención y durante 28 días posteriores.
- 15 La formulación variará según la vía de administración seleccionada (p. ej., disolución, emulsión). Una composición adecuada que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno para su administración se puede preparar en un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable. La composición puede comprender múltiples dosis o puede ser una composición de una dosificación unitaria simple. Para disoluciones o emulsiones, los portadores adecuados incluyen, por ejemplo, disoluciones, emulsiones o suspensiones acuosas o alcohólicas/acuosas, incluidas disolución salina y medios tamponados. Los vehículos parenterales pueden incluir disolución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, aceites de Ringer lactados o fijos. Los vehículos intravenosos pueden incluir diversos aditivos, conservantes o regeneradores de fluidos, nutrientes o electrolitos (véase, en general, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17a edición, Mack Publishing Co., PA, 1985). Para la inhalación, el compuesto se puede solubilizar y cargar en un dispensador adecuado para la administración (p. ej., un atomizador, un nebulizador o un dispensador de aerosol presurizado).

Métodos de diagnóstico y composiciones

- 25 Los anticuerpos de la presente invención son también útiles en una variedad de procesos con aplicaciones en investigación y diagnóstico. Por ejemplo, se pueden usar para detectar, aislar y/o purificar CD52 humana o variantes de esta (p. ej., mediante purificación por afinidad u otros métodos adecuados tales como citometría de flujo, p. ej., para células, tales como linfocitos, en suspensión), y para estudiar la estructura (p. ej., conformación) y función de la CD52 humana. Los anticuerpos de la presente invención serán útiles para aplicaciones *in vitro*.
- 30 Los anticuerpos de la presente invención se pueden usar en aplicaciones de diagnóstico (p. ej., *in vitro*, *ex vivo*). Por ejemplo, los anticuerpos humanizados de la presente invención se pueden usar para detectar y/o medir el nivel de CD52 humana en una muestra (p. ej., en células que expresan CD52 humana en tejidos o fluidos corporales, tales como exudado inflamatorio, sangre, suero, fluido intestinal, tejidos que incluyen CD52 humana). Una muestra (p. ej., tejido y/o fluido corporal) se puede obtener de un individuo y un anticuerpo descrito en la presente memoria se puede usar en un método inmunológico adecuado para detectar y/o mediar la expresión de la CD52 humana, incluidos métodos tales como citometría de flujo (p. ej., para células en suspensión tales como linfocitos), enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, por sus siglas en inglés), incluidos ensayos quimioluminiscentes, radioinmunoensayos e inmunohistología. La invención abarca kits (p. ej., kits de diagnóstico) que comprenden los anticuerpos anti-CD52 descritos en la presente memoria.
- 35 40 En una realización, se proporciona un método para detectar la CD52 humana en una muestra que comprende poner en contacto una muestra con un anticuerpo de la presente invención en condiciones adecuadas para la unión específica del anticuerpo a CD52 humana y detectar los complejos anticuerpo-CD52 que se forman. En una aplicación del método, los anticuerpos descritos en la presente memoria se pueden usar para analizar tejidos normales con respecto a inflamados (p. ej., de un humano) para determinar la reactividad y/o expresión de la CD52 humana (p. ej., inmunohistológicamente) para detectar asociaciones entre, p. ej., la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, por sus siglas en inglés), enfermedades autoinmunitarias (tales como esclerosis múltiple y lupus), cáncer (tales como linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica), u otras afecciones y la expresión aumentada de la CD52 humana (p. ej., en tejidos afectados). Por lo tanto, los anticuerpos de la presente invención permiten métodos inmunológicos de evaluación de la presencia de CD52 humana en tejidos normales e inflamados, a través de los cuales se puede evaluar la presencia de la enfermedad, la progresión de la enfermedad y/o la eficacia del tratamiento anti-CD52 humana en el tratamiento de la enfermedad, p. ej., enfermedad inflamatoria.

50 Además, los anticuerpos se pueden usar para examinar tejidos después del tratamiento con un anticuerpo terapéutico anti-CD52 destructor para determinar cuán eficaz ha sido la destrucción, así como para determinar si hay una reducción en la expresión de CD52 (Rawstrom et al., Br. J. Heam., 107:148-153 (1999)).

- 55 A menos que se definan de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica al cual corresponde esta invención. A continuación, se describen métodos y materiales de ejemplo, aunque también se pueden utilizar

métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente para poner en práctica o evaluar la presente invención. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones. Aunque se citan varios documentos en la presente memoria, la cita no constituye una admisión de que cualquiera de estos documentos forma parte del conocimiento común general en la técnica. A lo largo de la presente memoria

5 descriptiva y realizaciones, se entenderá que la palabra «comprende» o variaciones tales como «comprender» o «comprendía» implica la inclusión de un número entero o grupos de números enteros indicados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupos de números enteros. Los materiales, métodos y ejemplos son solamente ilustrativos y no se pretende que sean limitantes.

10 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren los métodos y materiales de la presente invención. Los términos «anticuerpo» e «inmunoglobulina» se usan de manera intercambiable en la presente memoria. Los términos «fragmento de unión a antígeno» y «porción de unión a antígeno» también se usan de manera intercambiable en la presente memoria.

Ejemplos

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren los métodos y materiales de la presente invención.

15 Ejemplo 1: Expresión y caracterización del anticuerpo Ab1

El anticuerpo Ab1 se derivó de Ab26 al cambiar el residuo 33 (dentro de la L-CDR1) en la cadena ligera de Ab26 a Asp. Además, se generó un anticuerpo variante en donde los primeros 33 residuos aminoácidos de la cadena ligera de Ab26 se eliminaron (el anticuerpo Del33). El ADN de cadena ligera variante se sintetizó en vectores pDONR221 Entry mediante DNA2.0 en la estructura de la cadena ligera y se subclonó en el vector de expresión para HEK293 pCEP4(-E+I)Dest mediante clonación Gateway. A continuación, se llevó a cabo ADN prep a gran escala para la transfección celular de HEK293-EBNA. Todas las variantes y la cadena ligera testigo del Ab26 original se cotransfectaron con la cadena pesada del Ab26 original a una relación 1:1.

20 Para la purificación, se usaron 160-300 ml de medios transfectados para purificar los anticuerpos Ab26, Del33 y Ab1 usando columnas de 1 ml de proteína A HiTrap (GE) y una configuración de bomba de múltiples canales. Se midió A280 en las fracciones recogidas mediante NanoDrop. Las fracciones n.º 1 y n.º 2, que contenían la mayor parte de la proteína, se combinaron, se intercambió el tampón a 50 mM de fosfato de sodio, 150 mM de cloruro de sodio, pH 6,0, y se concentraron usando las columnas Amicon-4 con corte 10 kD. El rendimiento de la purificación proteica se resume en la Tabla 3.

Tabla 3 Rendimientos de purificación proteica

Anticuerpo	Volumen (ml)	CM	Concentración (mg/mL) proteica	Volumen de material purificado (μl)	Proteína total (μg)
Ab26	300	2,86		370	1058
Del33	160	0,04		124	4
Ab1	300	1,71		900	1539

30 30 El mutante Del33 no se expresó ni purificó a niveles elevados, probablemente debido a un problema de plegado incorrecto relacionado con la eliminación. Ab1 y Ab26 se purificaron satisfactoriamente hasta la homogeneidad para la caracterización adicional. La secuenciación del extremo N de los primeros 15 aminoácidos confirmó que las tres muestras tenían la secuencia esperada.

35 35 Ab26 y Ab1 también se expresaron en células CHO y se purificaron en columnas de proteína A. Los anticuerpos se caracterizaron mediante BIACORE™ para determinar su afinidad por el péptido de CD52. Los resultados se muestran en la Figura 17 y la Tabla 4 para anticuerpos producidos en células HEK293 y en la Figura 18 y la Tabla 5 para anticuerpos producidos en células CHO.

Tabla 4 Resultados de afinidad de unión para anticuerpos expresados en células HEK293

Anticuerpo	k_a ($\times 10^6$ M $^{-1}$ s $^{-1}$)	k_d (s $^{-1}$)	K_D (nM)
Ab26 (preparación 1)	7,2	0,01	1,7
Ab26 (preparación 2)	5,4	0,01	2,2
Ab1	0,4	0,58	1480

Tabla 5 Resultados de afinidad de unión para anticuerpos expresados en células CHO

Anticuerpo	k_a ($\times 10^6$ M $^{-1}$ s $^{-1}$)	k_d (s $^{-1}$)	K_D (nM)
Ab26	6,2	1,6	2,6
Ab1	0,3	38,3	1250

- 5 Los ensayos de unión a CD52 BIACORE™ se llevaron a cabo de la siguiente manera: Se inmovilizó un nivel bajo de un mimótopo de péptido de CD52 (CGQNDTSQTSSPSAD (SEQ ID NO: 87)) sobre un chip CM5 a través de química de tiol usando una Cys en el extremo N. Se inyectaron varias concentraciones de anticuerpo anti-CD52 preparadas en un tampón de pasada HBS-EP (1 a 20 nM) sobre la superficie para monitorizar la unión. El análisis de cinética se llevó a cabo usando el programa informático Scrubber2.
- 10 El anticuerpo Ab1 demostró una reducción de la afinidad de más de 400 veces en comparación con Ab26. No se observó una señal de unión clara para el anticuerpo Ab1 a las concentraciones de 1-10 nM, mientras que Ab26 exhibe afinidad de unión alta (Figura 17). Se usaron concentraciones más altas de Ab1 (hasta 1900 nM) en un esfuerzo por obtener una medición cuantitativa de la pérdida de la afinidad de unión de la variante. La K_D a 1250nM obtenida a partir del Ab1 producido en CHO fue consistente con la del Ab1 producido en HEK293 (1480nM). La 15 disminución en la afinidad se refleja en la constante de asociación reducida y la constante de disociación aumentada en la unión cinética.

Se llevó a cabo un ensayo de potencia CDC para evaluar si la pérdida de afinidad afectaría la función efectora al medir la destrucción celular a través de la citotoxicidad dependiente de complemento. Todos los materiales de anticuerpo variantes y testigo se diluyeron en serie 1:2 en una placa sólida negra de 96 pocillos de 2 mg/ml a 0,002 mg/ml en medio de ensayo (fenol-rojo sin medio IMDM + BSA al 0,1 %). Los materiales con una concentración madre \leq 2 mg/ml se sometieron a prueba puros. Se agregó complemento sérico humano normal (Quidel Corporation) a todos los pocillos a una concentración final de 5 % (v/v). A continuación, se agregaron linfocitos b Pfeiffer (ATCC) a una concentración final de $0,6 \times 10^6$ células/ml. Se incluyeron en la misma placa un testigo de lisis celular negativo (medio de ensayo + células), un testigo de lisis celular positivo (medio de ensayo + células + Triton X-100 al 2% (p/v)), y un testigo de respuesta a dosis positivo (4 mg/ml de material testigo). Las reacciones se incubaron durante una hora en una incubadora humidificada, 37 °C, CO₂ al 5 %. A continuación, se agregaron cincuenta microlitros de reactivo de detección precalentado alamarBlue® (Life Technologies) a todos los pocillos y posteriormente se incubaron en luz reducida durante cuatro horas. La reducción relativa de alamarBlue® se midió usando un lector de placas fluorescente (ex: 530 nm, em: 590, corte: 570 nm). Se usó Softmax Pro, v. 5.3 (Molecular Devices) para 20 generar curvas de dosis-respuesta ajustadas para un modelo de cuatro parámetros. El resultado se muestra en la Figura 19. Ab26 (Testigo) demostró destrucción celular dependiente de la concentración como se esperaba. El anticuerpo Ab1 producido en células CHO demostró escasa actividad CDC detectable en el intervalo de concentración evaluado. Estos experimentos sugieren que una única sustitución aminoacídica puede tener un impacto significativo en la función biológica de Ab26.

35 Ejemplo 2: Análisis de la afinidad de unión a CD52 de anticuerpos anti-CD52

Los anticuerpos Ab4, Ab3, Ab24, Ab10, Ab12 y Ab25 (véanse las Tablas 1 y 2) se expresaron en células HEK293. El ADN de cadena ligera se sintetizó, subclonó y expresó transitoriamente en células HEK293 según se indica a continuación. Las moléculas de ADN se sintetizaron en vectores pDONR221 Entry mediante DNA2.0 en la estructura de la cadena ligera y se subclonaron en el vector de expresión para HEK293 pCEP4(-E+I)Dest mediante clonación 40 Gateway. El vector que expresaba la cadena ligera se cotransfектó con un vector que expresaba la cadena pesada

de Ab26 en células HEK293. El ADN de Ab26 se usó como testigo para la transfección. Los medios acondicionados se sometieron a barrido para determinar el nivel de expresión mediante Octet usando un sensor de proteína A y para determinar la afinidad de unión a CD52 mediante BIACORE™ usando un chip de péptido de CD52. Los resultados se muestran en la Figura 1.

- 5 Los anticuerpos Ab24 y Ab10 demostraron afinidad de unión por CD52 intensa. Ab4 y Ab3 demostraron afinidad de unión por CD52 más baja. Para confirmar este hallazgo, Ab4 y Ab3 se purificaron usando una columna de proteína A para caracterización adicional. En la Figura 2 se muestran un gel de SDS-PAGE del anticuerpo Ab26 (TES), el anticuerpo Ab26 a partir de dos transfecciones (TES1 y TES2), Ab1, Ab4, Ab3, Ab10, Ab24, Ab12 y Ab25 y los resultados de unión al péptido de CD52 mediante BIACORE™.
- 10 Los resultados con los anticuerpos purificados confirmaron los datos de barrido en medios iniciales. Ab4 y Ab3 demostraron afinidad de unión por CD52 más baja.

Ejemplo 3: Preparación a gran escala y caracterización de los anticuerpos Ab24 y Ab10

15 Se produjeron los anticuerpos Ab24 y Ab10 a gran escala en células CHO K1 para determinar su unión a CD52 y las propiedades inhibidoras. Se observó recorte de la cadena ligera en los dos anticuerpos; y se observó una banda por debajo de 150kD en el gel no reductor (NR) (designada en la presente «especie de 100kD») (Figura 3).

20 El problema de recorte de la cadena ligera se minimizó al optimizar las condiciones de cultivo de tejido y al omitir la etapa de almacenamiento de los medios a 4 °C. Parece haber una pequeña cantidad de especie de 100kD (por debajo de 150kD) producida a pesar de estas mejoras (Figura 3). Los dos anticuerpos se caracterizaron adicionalmente. Se hallaron 9-12 % y 18-20 % de especie de 100kD en dos preparaciones a gran escala de Ab24 y Ab10, respectivamente, mediante SEC-HPLC. Un experimento de espectrometría de masas intacta confirmó las secuencias de los anticuerpos. La secuenciación del extremo N de la especie de bajo peso molecular sugirió que solo estaba presente la secuencia del extremo N de la cadena pesada. Cuando se recogió la especie de 100kD y se analizó en un gel de SDS-PAGE, solo se observó la cadena pesada. Estos resultados sugieren que la especie de 100kD contenía solo cadena pesada (Figura 4).

25 Ejemplo 4: Preparación y barrido de anticuerpos anti-CD52 adicionales

30 Los vectores de expresión para los anticuerpos Ab2, Ab6, Ab7, Ab5, Ab13, Ab15, Ab17, Ab18, Ab19, Ab23, Ab22, Ab11, Ab20, Ab16, Ab21 y Ab14 (véase la Tabla 1 y 2) se transfecaron en células HEK293. Todos los anticuerpos se expresaron a >0,2 µg/ml cuando los medios acondicionados se analizaron con un sensor de proteína A en Octet (Figura 5, panel superior). A continuación, se usó el barrido de afinidad por CD52 mediante BIACORE™ de estas muestras de medios para identificar los candidatos principales (Figura 5, paneles medio e inferior).

35 Los anticuerpos Ab2, Ab6, Ab7 y Ab5 tuvieron una afinidad de unión baja por CD52. Varios otros anticuerpos demostraron afinidad de unión más alta por CD52. Estos anticuerpos incluyeron Ab22, Ab20, Ab21, Ab14, Ab14 y Ab11. Los anticuerpos Ab22, Ab20, Ab21, Ab14, Ab14 y Ab11 se estudiaron adicionalmente.

40 Estos seis anticuerpos (Ab22, Ab20, Ab21, Ab14, Ab14 y Ab11) se ampliaron en una expresión transitoria de anticuerpo en TripleFlask. (Este matraz tiene tres superficies de crecimiento paralelas para proporcionar un área de cultivo total de 500 cm².) Los anticuerpos se purificaron a partir de 160 ml de medios acondicionados usando columnas de afinidad de proteína A de 1 ml HiTrap (GE Healthcare). El gel reductor de SDS-PAGE exhibió la purificación satisfactoria y pureza de anticuerpo razonable (Figura 6). Para la comparación de unión a CD52 en BIACORE™, las muestras purificadas se diluyeron hasta 60 y 7,5nM en HBS-EP y se inyectaron sobre un chip de péptido de CD52 n.º 741 (los resultados se muestran en la Figura 6 para 7,5nM). El análisis de unión por BIACORE™ confirmó el resultado del barrido en medios inicial de que estos anticuerpos tienen una unión estrecha con el péptido de CD52. Un experimento de unión cinética indicó el siguiente rango de afinidad:

(Ab16, Ab21) > Ab26 > (Ab20, Ab11, Ab14, Ab22) > (Ab24, Ab10)

Se exhibió que Ab16 y Ab21 tenían afinidades más altas que Ab26.

45 Ejemplo 5: Análisis de la estabilidad de los anticuerpos anti-CD52

50 Para determinar si se había afectado la estabilidad de las variantes del anticuerpo anti-CD52, se usaron condiciones de temperatura elevada para comparar y barrer las variantes de anticuerpo anti-CD52. Se usaron Ab26 y variantes selectas purificadas a partir de células HEK293 para el barrido inicial. Las proteínas (85 µg) se diluyeron en PBS, pH 7,2, hasta ~ 0,4 mg/ml, y se incubaron a 45 °C durante 4 semanas. Su afinidad de unión por el péptido de CD52 se midió en BIACORE™. Un microgramo de cada variante tomado en la semana n.º 2 y la semana n.º 4 se diluyó en serie en HBS-EP hasta 7,5, 2,5 y 0,8nM, y se inyectó sobre el chip de péptido de CD52 n.º 741. Las constantes de unión preliminares se calcularon usando el programa informático y se muestran en la Figura 20 (Ab26 se etiqueta como «TES»).

Los resultados indican que los anticuerpos Ab21, Ab16 y Ab20 conservan afinidad de unión por CD52 significativa durante las 4 semanas de incubación, lo que sugiere que son más estables que el anticuerpo Ab26. En cambio, los anticuerpos Ab10 y Ab22 perdieron la mayor parte de su afinidad de unión por el antígeno durante el marco de tiempo de la incubación.

- 5 Para confirmar el resultado obtenido en el experimento de incubación, se generó una nueva preparación de las variantes y se incubaron en tampón de «3 componentes» (10 mM de succinato, 10 mM de histidina, 10 mM de fosfato de sodio, pH 7,5) junto con el anticuerpo Ab26 a 37 °C o 45 °C durante 4 semanas. El tampón de «3 componentes» se usa típicamente en pruebas de capacidad de fabricación de anticuerpos. La cantidad de material incubado se indica en la Tabla 6. Los anticuerpos Ab21, Ab16 y Ab20 también se incubaron a 45 °C en el mismo
- 10 tampón. Se tomaron alícuotas en la Semana 2 y la Semana 4 (T2 y T4) para evaluar su afinidad por el péptido de CD52 mediante BIACORE™. Cada muestra se diluyó hasta 7,5, 3,75 y 1,875 nM en HBS-EP y se inyectó sobre un chip de péptido de CD52 n.º 741 durante 3 min, posteriormente se procedió a 3 min de disociación en tampón. Las K_D aparentes se muestra en la Figura 21.

Tabla 6 Cantidad de material incubado en el experimento en tampón de tres componentes

Mutante	Concentración (mg/ml)	Incubación a 37 °C (μg)	Incubación a 45 °C (μg)
Ab20	0,363	75	75
Ab22	0,350	75	-
Ab16	0,366	75	75
Ab21	0,391	75	75
Ab14	0,359	75	-
Ab24	0,361	75	-
Ab10	0,382	75	-
Ab11	0,401	75	-
TES1	0,354	75	-
TES2	0,375	75	75

- 15 Los resultados sugieren que la afinidad de unión de los anticuerpos Ab21, Ab16 y Ab20 permaneció igual o solo disminuyó ligeramente a 37 °C y 45 °C después de 4 semanas de incubación, mientras que Ab26 (TES, TES1 y TES2) perdió la afinidad de unión con el tiempo. La K_D de Ab26 (TES) cambió de 4,3 nM a 1230 nM después de la incubación a 45 °C después de 4 semanas, lo que indica una disminución en la unión a CD52. Esto sugiere que estos mutantes son de hecho más resistentes a la inestabilidad a lo largo del tiempo en el sitio L-CDR1.

- 20 Para verificar la integridad estructural de los anticuerpos Ab21, Ab16 y Ab20, se evaluó por SEC-HPLC la aglomeración y fragmentación de las variantes que se diluyeron en PBS, pH 7,2, hasta ~ 0,4 mg/ml y se incubaron a 45 °C durante 4 semanas. Se diluyeron cinco microgramos de proteína en la fase móvil (40mM de fosfato de sodio, 500mM de cloruro de sodio, pH 6,0) hasta un volumen total de 100 μl y se inyectaron en una columna TSK Gel G3000 SWxl a 0,5 ml/min durante 35 min. No se detectó aglomeración significativa y solo fragmentación limitada en Ab21, Ab16, Ab20, y Ab26 (TES) (Figura 22). Por lo tanto, la pérdida de la afinidad en Ab26 probablemente no se debe a la pérdida de la integridad estructural.

Ejemplo 6: Actividad biológica de los anticuerpos anti-CD52 en ensayo de potencia *in vitro* (potencia CDC)

- 30 Se evaluaron tres anticuerpos anti-CD52 (Ab21, Ab20 y Ab16) en un ensayo CDC. Este ensayo se usó para medir la capacidad de los anticuerpos para lisar linfocitos B Pfeiffer en presencia de complemento. Los anticuerpos se

sometieron a ensayo en singlicato en la misma placa y se compararon cualitativamente con Ab26 (Testigo) (véase, Figura 7).

Los resultados sugieren que la potencia de Ab21 y Ab16 fue comparable o mejor que la de Ab26. Ab20 tuvo una potencia ligeramente más baja en esta prueba.

5 Ejemplo 7: Actividad biológica de los anticuerpos anti-CD52 en ratones transgénicos HuCD52

Se evaluaron también tres anticuerpos anti-CD52 (Ab21, Ab20 y Ab16) en ratones transgénicos huCD52 *in vivo*. Los ratones transgénicos HuCD52 recibieron por inyección intravenosa Ab26, Ab21, Ab20 o Ab16 a 1 mg/kg (5 animales/grupo). El día 3 después de la inyección, se analizaron la sangre y los bazos para determinar la destrucción de linfocitos mediante citometría de flujo. El alcance de la destrucción de linfocitos en la sangre y el bazo mediante el análisis de citometría de flujo se muestra en la Figura 8 (el Ab26 está etiquetado como «TES»).

10 Los resultados sugieren que la destrucción de linfocitos inducida por los anticuerpos Ab21, Ab20 y Ab16 en la sangre y los bazos pareció similar o mejor que la del anticuerpo Ab26. Tomados en conjunto, estos datos confirman que estos anticuerpos anti-CD52 sin biológicamente activos *in vivo*.

La Tabla 7 indica las SEQ ID NO usadas en la presente memoria.

15 Tabla 7 SEQ ID NOs

SEQ ID NO	TIPO	DESCRIPCIÓN
1	Proteína de longitud completa	Proteína CD52 natural
2	LC	KGN
3	HC	Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25 y KGN
4	LC	Ab26
5	HC (ácido nucleico)	Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25 y KGN
6	LC (ácido nucleico)	Ab26
7	H-CDR1	Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24 y Ab25
8	H-CDR2	Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24 y Ab25
9	H-CDR3	Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24 y Ab25
10	L-CDR1	Ab26
11	L-CDR1	Ab1
12	L-CDR1	Ab2
13	L-CDR1	Ab3

SEQ ID NO	TIPO	DESCRIPCIÓN
14	L-CDR1	Ab4
15	L-CDR1	Ab5
16	L-CDR1	Ab6
17	L-CDR1	Ab7
18	L-CDR1	Ab10
19	L-CDR1	Ab11
20	L-CDR1	Ab12
21	L-CDR1	Ab13
22	L-CDR1	Ab14
23	L-CDR1	Ab15
24	L-CDR1	Ab16
25	L-CDR1	Ab17
26	L-CDR1	Ab18
27	L-CDR1	Ab19
28	L-CDR1	Ab20
29	L-CDR1	Ab21
30	L-CDR1	Ab22
31	L-CDR1	Ab23
32	L-CDR1	Ab24
33	L-CDR1	Ab25
34	L-CDR2	Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24 y Ab25
35	L-CDR3	Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24 y Ab25
36	LC	Ab1
37	LC	Ab2

SEQ ID NO	TIPO	DESCRIPCIÓN
38	LC	Ab3
39	LC	Ab4
40	LC	Ab5
41	LC	Ab6
42	LC	Ab7
43	LC	Ab10
44	LC	Ab11
45	LC	Ab12
46	LC	Ab13
47	LC	Ab14
48	LC	Ab15
49	LC	Ab16
50	LC	Ab17
51	LC	Ab18
52	LC	Ab19
53	LC	Ab20
54	LC	Ab21
55	LC	Ab22
56	LC	Ab23
57	LC	Ab24
58	LC	Ab25
59	V _H	Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25 y KGN
60	V _L	Ab26
61	V _L	Ab1

SEQ ID NO	TIPO	DESCRIPCIÓN
62	V _L	Ab2
63	V _L	Ab3
64	V _L	Ab4
65	V _L	Ab5
66	V _L	Ab6
67	V _L	Ab7
68	V _L	Ab10
69	V _L	Ab11
70	V _L	Ab12
71	V _L	Ab13
72	V _L	Ab14
73	V _L	Ab15
74	V _L	Ab16
75	V _L	Ab17
76	V _L	Ab18
77	V _L	Ab19
78	V _L	Ab20
79	V _L	Ab21
80	V _L	Ab22
81	V _L	Ab23
82	V _L	Ab24
83	V _L	Ab25
84	V _H (ácido nucleico)	Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25 y KGN
85	V _L (ácido nucleico)	Ab26

SEQ ID NO	TIPO	DESCRIPCIÓN
86	L-CDR1	KSSQSLLYSNXKTYLN, en donde X no es glicina.
87	Péptido	Mimótopo de péptido de CD52.
88	V _L (ácido nucleico)	Ab1
89	V _L (ácido nucleico)	Ab2
90	V _L (ácido nucleico)	Ab3
91	V _L (ácido nucleico)	Ab4
92	V _L (ácido nucleico)	Ab5
93	V _L (ácido nucleico)	Ab6
94	V _L (ácido nucleico)	Ab7
95	V _L (ácido nucleico)	Ab10
96	V _L (ácido nucleico)	Ab11
97	V _L (ácido nucleico)	Ab12
98	V _L (ácido nucleico)	Ab13
99	V _L (ácido nucleico)	Ab14
100	V _L (ácido nucleico)	Ab15
101	V _L (ácido nucleico)	Ab16
102	V _L (ácido nucleico)	Ab17
103	V _L (ácido nucleico)	Ab18
104	V _L (ácido nucleico)	Ab19
105	V _L (ácido nucleico)	Ab20
106	V _L (ácido nucleico)	Ab21
107	V _L (ácido nucleico)	Ab22
108	V _L (ácido nucleico)	Ab23
109	V _L (ácido nucleico)	Ab24
110	V _L (ácido nucleico)	Ab25

SEQ ID NO	TIPO	DESCRIPCIÓN
111	V _L (ácido nucleico)	KGN
112	LC nucleico (ácido)	Ab1
113	LC nucleico (ácido)	Ab2
114	LC nucleico (ácido)	Ab3
115	LC nucleico (ácido)	Ab4
116	LC nucleico (ácido)	Ab5
117	LC nucleico (ácido)	Ab6
118	LC nucleico (ácido)	Ab7
119	LC nucleico (ácido)	Ab10
120	LC nucleico (ácido)	Ab11
121	LC nucleico (ácido)	Ab12
122	LC nucleico (ácido)	Ab13
123	LC nucleico (ácido)	Ab14
124	LC nucleico (ácido)	Ab15
125	LC nucleico (ácido)	Ab16
126	LC nucleico (ácido)	Ab17
127	LC nucleico (ácido)	Ab18
128	LC nucleico (ácido)	Ab19

SEQ ID NO	TIPO	DESCRIPCIÓN
129	LC nucleico)	(ácido Ab20
130	LC nucleico)	(ácido Ab21
131	LC nucleico)	(ácido Ab22
132	LC nucleico)	(ácido Ab23
133	LC nucleico)	(ácido Ab24
134	LC nucleico)	(ácido Ab25
135	LC nucleico)	(ácido KGN

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> GENZYME CORPORATION

<120> ANTICUERPOS ANTI-CD52

5 <130> 001662-0041-WO1

<140>

< 141>

<150> 61/794,576

< 151> 2013-03-15

10 <160> 136

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

< 211> 61

< 212> PRT

15 < 213> Homo sapiens

<400> 1

Met	Lys	Arg	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Thr	Ile	Ser	Leu	Leu	Val	Met
1				5					10					15	

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

Ser	Ser	Pro	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Met	Ser	Gly	Gly	Ile	Phe	Leu	Phe
					35			40				45			

Phe	Val	Ala	Asn	Ala	Ile	Ile	His	Leu	Phe	Cys	Phe	Ser			
					50		55			60					

<210> 2

< 211> 218

20 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

25 <400> 2

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

Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
				20			25					30			

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

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

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

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

 Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

 <210> 3
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 10 <400> 3
 Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

 Asp Thr Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val
 20 25 30

ES 2 710 976 T3

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro
35 40 45

Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Val Gly Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr
65 70 75 80

His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
85 90 95

Ser Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Pro Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
130 135 140

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
145 150 155 160

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
165 170 175

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
180 185 190

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
195 200 205

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
210 215 220

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
225 230 235 240

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
245 250 255

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
260 265 270

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
275 280 285

ES 2 710 976 T3

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
290 295 300

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
305 310 315 320

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
325 330 335

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
340 345 350

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
355 360 365

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
370 375 380

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
405 410 415

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
420 425 430

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
435 440 445

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 4

< 211> 238

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

<400> 4

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
10 20 25 30

Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
 35 40 45

Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Val Leu Gln Lys
 50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp
 65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 85 90 95

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

Cys Val Gln Gly Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
 115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
 145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
 165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
 180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
 195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
 210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 5
 < 211> 1404
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 5
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctctgc tactctggct ccctgatacc 60
 accggagagg tacagctggt ggagtcggga ggaggcttgg tacagcctgg gggttctctg 120
 agactctcct gtgcagcttc tggattccca ttcaact actggatgaa ctgggtccgc 180
 caggctccag ggaagggact tgagtgggtg ggtcaaatta gattgaaatc taataattat 240
 gcaacacatt atgcggagtc tgtgaaaggg cggttcacca tctccagaga tgattccaaa 300
 aacagcctct atcttcaaattt gaattccctg aaaactgaag acactgcctt ttattactgt 360
 accccaattt actattgggg ccaaggcacc actgtcacag ttcctcagc ctccaccaag 420
 ggcccatcgg tcttccccc ggcacccctcc tccaagagca cctctgggg tacagcggcc 480
 ctggctgcc tggtcaagga ctactcccc gaaccggta cggtgtcgtg gaactcaggc 540
 gccctgacca gcggcgtgca cacccctccg gctgtcctac agtccctcagg actctactcc 600
 ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttggca cccagaccta catctgcaac 660
 gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaaag ttgagccaa atcttgtac 720
 aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggacc gtcagtcctc 780
 ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 840
 gtgggtgtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 900
 gtggaggtgc ataatgccaa gacaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 960
 gtggcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1020
 aaggctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccattccaa agccaaagg 1080
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1140
 caggtcagcc tgacatgcct ggtcaaaggc ttctatccca ggcacatgc cgtggagtgg 1200
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctccctgct ggactccgac 1260
 ggctcctct tcctctacag caagctcacc gtggacaagt ccaggtggca gcagggaaac 1320
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
 tccctgtctc cggtaaatg atga 1404

<210> 6

< 211> 726

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

10

<400> 6

cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctctgc tactctggct ccctgatacc

60

	accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tggcaacca	120
	gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagc ctcttatata gtaatggaaa aacctatttgc	180
	aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa	240
	ctggactctg gagttccctga caggttctct ggcaatggat caggaacaga ttttacactg	300
	aaaatcagca gagttggaggc tgaggatgtg ggagtttattt actgcgtgca aggttcacat	360
	tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaaactgtggc agcaccaagc	420
	gtcttcatct tccccccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaaactgcctc ttttgtgtgc	480
	ctgctgaata acttctatcc cagagggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc	540
	caatcgggta actcccaggaa gagtttcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc	600
	ctcagcagca ccctgacgct gagcaaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctc	660
	gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt	720
	tagtga	726
	<210> 7	
5	< 211> 10	
	< 212> PRT	
	< 213> Secuencia artificial	
	<220>	
	< 221> fuente	
	< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"	
10	<400> 7	
	Gly Phe Pro Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn	
	1 5 10	
	<210> 8	
	< 211> 19	
15	< 212> PRT	
	< 213> Secuencia artificial	
	<220>	
	< 221> fuente	
	< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"	
	<400> 8	
	Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser	
	1 5 10 15	
20	Val Lys Gly	
	<210> 9	
	< 211> 5	
	< 212> PRT	
	< 213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	< 221> fuente	
	< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"	

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

5 <400> 14
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Gln Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

10 <210> 15
 < 211> 16
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

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

20 <400> 15
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

25 <210> 16
 < 211> 16
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

35 <400> 16
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Thr Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

<210> 17
 < 211> 16
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

40 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 17
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Tyr Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

<210> 18
 < 211> 16
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 18
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Ala Lys Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

<210> 19
< 211> 16
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial

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

<400> 19
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Asp Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

10 <210> 20
< 211> 16
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial

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

<400> 20
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Glu Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

20 <210> 21
< 211> 16
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial

25 <220>
< 221> fuente
< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 21
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Phe Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

30 <210> 22
< 211> 16
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial

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

35 <400> 22
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn His Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

40 <210> 23
< 211> 16
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial

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

5 <400> 23
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Ile Lys Thr Tyr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

10 <210> 24
< 211> 16
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial

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

20 <400> 24
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Lys Lys Thr Tyr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

25 <210> 25
< 211> 16
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial

30 <220>
< 221> fuente
< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

35 <400> 25
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Leu Lys Thr Tyr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

40 <210> 26
< 211> 16
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial

45 <220>
< 221> fuente
< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

50 <400> 26
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Met Lys Thr Tyr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

55 <210> 27
< 211> 16
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial

60 <220>
< 221> fuente
< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

65 <400> 27
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Asn Lys Thr Tyr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

5 <210> 28
 < 211> 16
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

10 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

15 <400> 28
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gln Lys Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

20 <210> 29
 < 211> 16
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

25 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

30 <400> 29
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Arg Lys Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

35 <210> 30
 < 211> 16
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

40 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

45 <400> 30
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Ser Lys Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

50 <210> 31
 < 211> 16
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

55 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

60 <400> 31
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Thr Lys Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

65 <210> 32
 < 211> 16
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

70 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 32
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Val Lys Thr Tyr Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

5 <210> 33
 < 211> 16
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

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

10 <400> 33
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Tyr Lys Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

15 <210> 34
 < 211> 7
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

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

20 <400> 34
 Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
 1 5

<210> 35
 < 211> 8
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

25 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 35
 Val Gln Gly Ser His Phe His Thr
 1 5

30 <210> 36
 < 211> 218
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

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

ES 2 710 976 T3

<400> 36
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

5 <210> 37
< 211> 218
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial

10 <220>
< 221> fuente
< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 37
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

5 <210> 38
 < 211> 218
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

10 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

ES 2 710 976 T3

<400> 38
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

5 <210> 39
<211> 218
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

ES 2 710 976 T3

<400> 39
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

5 <210> 40
< 211> 218
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial

10 <220>
< 221> fuente
< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 40
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

5 <210> 41
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 41
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

5 <210> 42
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 42
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

5 <210> 43
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 43

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

1 5 10 15

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

5

<210> 44

< 211> 218

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

10

<220>

< 221> fuente

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

<400> 44
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 45
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 45
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 46
 < 211> 218
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 46
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

5 <210> 47
 < 211> 218
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

10 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 47
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

5 <210> 48
 < 211> 218
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

10 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 48
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

5 <210> 49
 < 211> 218
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

10 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 49
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

5 <210> 50

< 211> 218

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

10 <220>

< 221> fuente

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

<400> 50
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

5 <210> 51

5 < 211> 218

5 < 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

10 <220>

10 < 221> fuente

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

<400> 51
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

Asn Met Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Val Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

5 <210> 52

< 211> 218

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

10 <220>

< 221> fuente

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

<400> 52
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

5 <210> 53

< 211> 218

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

10 <220>

< 221> fuente

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

<400> 53

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

Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
				20			25					30			

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

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

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

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

Ser	His	Phe	His	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg
				100			105			110					

Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln
				115			120			125					

Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
				130			135			140					

Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser
				145			150			155			160		

Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
				165			170			175					

Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys
					180			185			190				

His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro
				195			200			205					

Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
				210			215		

5

<210> 54

< 211> 218

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

10

<220>

< 221> fuente

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

<400> 54
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

5 <210> 55
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 55
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

5 <210> 56
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 56
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

5 <210> 57
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

ES 2 710 976 T3

<400> 57

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

5

<210> 58

< 211> 218

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

10

<220>

< 221> fuente

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

<400> 58

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser His Phe His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 59

< 211> 114

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

<400> 59
 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 Pro 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

Gly Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Pro Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 60

< 211> 111

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

10

<400> 60
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 61
 < 211> 111
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 61
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

10 <210> 62
 < 211> 111
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 62
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

ES 2 710 976 T3

20

25

30

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

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

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

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

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

<210> 63

< 211> 111

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

10

<400> 63

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 64

< 211> 111

15 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

<400> 64

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

Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
				20				25					30		

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

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

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

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

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

<210> 65

< 211> 111

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

10

<220>

< 221> fuente

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

<400> 65

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

Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
				20			25					30			

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

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

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

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

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

<210> 66

< 211> 111

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

10

<400> 66

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 67

< 211> 111

< 212> PRT

15

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

<400> 67
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 68

< 211> 111

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

10

<400> 68
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

15

<210> 69

< 211> 111

< 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 69
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 70
 < 211> 111
 10 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 70
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 71

< 211> 111

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

10

<400> 71

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 72

< 211> 111

15 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

<400> 72

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

Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
				20				25					30		

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

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

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

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

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

<210> 73

< 211> 111

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

10

<400> 73

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

Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
					20			25				30			

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

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

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

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

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

ES 2 710 976 T3

<210> 74
< 211> 111
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial

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

<400> 74
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

10 <210> 75
< 211> 111
< 212> PRT
< 213> Secuencia artificial

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

<400> 75
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 76

< 211> 111

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

10

<400> 76

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

Asn Met Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Val Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 77

< 211> 111

< 212> PRT

15 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

<400> 77

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

Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
				20				25					30		

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

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

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

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

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

<210> 78

< 211> 111

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

5

<220>

< 221> fuente

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

<400> 78

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

Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
				20				25					30		

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

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

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

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

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

<210> 79

< 211> 111

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

10

<400> 79

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 80

< 211> 111

< 212> PRT

15

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

<400> 80
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 81

< 211> 111

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

10

<400> 81
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

15

<210> 82

< 211> 111

< 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 82
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 83
 < 211> 111
 10 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 83
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20

25

30

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

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

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

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

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

<210> 84

< 211> 342

5 < 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

10

<400> 84

gaggtacagc tggtgaggc gggaggaggc ttggtagcgc ctgggggttc tctgagactc 60

tcctgtcag cttctggatt cccattcagt aactactgga tgaactgggt ccgcaggct 120

ccagggagg gacttgagtg ggtgggtcaa attagattga aatctaataa ttatgcaaca 180

cattatgcgg agtctgtgaa agggcggttc accatctcca gagatgattc caaaaacagc 240

ctctatcttc aaatgaattc cctgaaaact gaagacactg ccgttttatta ctgtacccca 300

attgactatt ggggccaagg caccactgtc acagtctcct ca 342

<210> 85

< 211> 333

15 < 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

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

<400> 85

gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagtta cccctggca accagcctct 60

atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatagtatg gaaaaaccta tttgaactgg 120

20

gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccataatct atctggtgtc taaactggac 180

	tctggagtcc ctgacagggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc	240
	agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggttc acatttcac	300
	acgttcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa	333
5	<210> 86 < 211> 16 < 212> PRT < 213> Secuencia artificial	
	<220> < 221> fuente < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"	
10	<220> < 221> MOD_RES < 222> (11)..(11) < 223> Cualquier aminoácido excepto Gly	
15	<400> 86 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Xaa Lys Thr Tyr Leu Asn 1 5 10 15	
	<210> 87 < 211> 15 < 212> PRT < 213> Secuencia artificial	
20	<220> < 221> fuente < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"	
	<400> 87 Cys Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser Pro Ser Ala Asp 1 5 10 15	
25	<210> 88 < 211> 333 < 212> ADN < 213> Secuencia artificial	
30	<220> < 221> fuente < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
	<400> 88 gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagectct atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatagtgatg gaaaaaccta tttgaactgg gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccataatct atctgggttc taaactggac tctggagtcc ctgacagggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggttc acatttcac acgttcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa	60 120 180 240 300 333

<210> 89
 < 211> 333
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 89	
gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct	60
atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatagtcacg gaaaaaccta tttgaactgg	120
gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccataatct atctgggtgc taaactggac	180
tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc	240
agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgcg tgcaagggttc acattttcac	300
acgttcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa	333

10 <210> 90
 < 211> 333
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 90	
gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct	60
atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatagtaaag gaaaaaccta tttgaactgg	120
gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccataatct atctgggtgc taaactggac	180
tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc	240
agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgcg tgcaagggttc acattttcac	300
acgttcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa	333

20 <210> 91
 < 211> 333
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

25 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

	<400> 91	
	gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct	60
	atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatagtcaag gaaaaaccta tttgaactgg	120
	gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccataatct atctgggtgc taaactggac	180
	tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc	240
	agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggttc acattttcac	300
	acggtcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa	333
	<210> 92	
	< 211> 333	
5	< 212> ADN	
	< 213> Secuencia artificial	
	<220>	
	< 221> fuente	
	< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
10	<400> 92	
	gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct	60
	atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatagtcgcg gaaaaaccta tttgaactgg	120
	gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccataatct atctgggtgc taaactggac	180
	tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc	240
	agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggttc acattttcac	300
	acggtcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa	333
	<210> 93	
	< 211> 333	
15	< 212> ADN	
	< 213> Secuencia artificial	
	<220>	
	< 221> fuente	
	< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
	<400> 93	
	gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct	60
	atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatagtaccg gaaaaaccta tttgaactgg	120
	gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccataatct atctgggtgc taaactggac	180
	tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc	240
	agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggttc acattttcac	300
20	acggtcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa	333
	<210> 94	
	< 211> 333	
	< 212> ADN	
	< 213> Secuencia artificial	

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

5	<400> 94 gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatagttatg gaaaaaccta tttgaactgg gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccctaatct atctggtgac taaactggac tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggtt acattttcac acgttcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa	60 120 180 240 300 333
10	<210> 95 < 211> 333 < 212> ADN < 213> Secuencia artificial	
15	<220> < 221> fuente < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
20	<400> 95 gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatagttatg caaaaaccta tttgaactgg gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccctaatct atctggtgac taaactggac tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggtt acattttcac acgttcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa	60 120 180 240 300 333
25	<210> 96 < 211> 333 < 212> ADN < 213> Secuencia artificial	
	<220> < 221> fuente < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
	<400> 96 gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatagttatg ataaaaaccta tttgaactgg gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccctaatct atctggtgac taaactggac tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggtt acattttcac acgttcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa	60 120 180 240 300 333
	<210> 97 < 211> 333	

	< 212> ADN	
	< 213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	< 221> fuente	
	< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
	<400> 97	
	gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct	60
	atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatacgatg aaaaaaccta tttgaactgg	120
	gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccataatct atctgggtgc taaactggac	180
	tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc	240
	agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggttc acattttcac	300
	acggtcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa	333
10	<210> 98	
	< 211> 333	
	< 212> ADN	
	< 213> Secuencia artificial	
	<220>	
	< 221> fuente	
	< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
15	<400> 98	
	gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct	60
	atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatacgatatt taaaaaccta tttgaactgg	120
	gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccataatct atctgggtgc taaactggac	180
	tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc	240
	agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggttc acattttcac	300
	acggtcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa	333
20	<210> 99	
	< 211> 333	
	< 212> ADN	
	< 213> Secuencia artificial	
	<220>	
	< 221> fuente	
	< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
	<400> 99	
	gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct	60
	atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatacgatatc ataaaaaccta tttgaactgg	120
	gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccataatct atctgggtgc taaactggac	180
	tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc	240
	agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggttc acattttcac	300
25	acggtcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa	333

<210> 100
< 211> 333
< 212> ADN
< 213> Secuencia artificial

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

<400> 100
gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcaggtt cccctggca accagcctct 60
atctcttgca agtcaagtca gagccttta tatagttaata ttaaaaaccta tttgaactgg 120
gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgcctaattct atctggtgtc taaactggac 180
tctggagttcc ctgacagggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgcg tgcaaggttc acattttcac 300
acgttcqgtc aqqqaccaa qctqqagatt aaa 333

10 <210> 101
< 211> 333
< 212> ADN
< 213> Secuencia artificial

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

20 <210> 102
< 211> 333
< 212> ADN
< 213> Secuencia artificial

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

<400> 102
 gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct 60
 atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatacgtttt taaaaccta tttgaactgg 120
 gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccataatct atctgggtgc taaactggac 180
 tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggttc acattttcac 300
 acgttcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa 333

5 <210> 103
 < 211> 333
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

10 <400> 103
 gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct 60
 atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatacgtttt taaaaccta tttgaactgg 120
 gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccataatct atctgggtgc taaactggac 180
 tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggttc acattttcac 300
 acgttcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa 333

15 <210> 104
 < 211> 333
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

20 <400> 104
 gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct 60
 atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatacgtttt taaaaccta tttgaactgg 120
 gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccataatct atctgggtgc taaactggac 180
 tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggttc acattttcac 300
 acgttcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa 333

25 <210> 105
 < 211> 333
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 105
 gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct 60
 atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatacgatc agaaaaccta tttgaactgg 120
 gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccctaatct atctgggtgc taaactggac 180
 tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggttc acattttcac 300
 5 acgttcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa 333

<210> 106
 < 211> 333
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

10 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 106
 gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct 60
 atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatacgatc gtaaaaccta tttgaactgg 120
 gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccctaatct atctgggtgc taaactggac 180
 tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggttc acattttcac 300
 acgttcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa 333

15 <210> 107
 < 211> 333
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 107
 gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct 60
 atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatacgatc gtaaaaccta tttgaactgg 120
 gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccctaatct atctgggtgc taaactggac 180
 tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgct tgcaagggttc acattttcac 300
 acgttcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa 333

25 <210> 108
 < 211> 333

< 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 108		
gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct	60	
atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatagtaata ccaaaaaccta tttgaactgg	120	
gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccctaatct atctgggtgc taaactggac	180	
tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc	240	
agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgcg tgcaagggttc acattttcac	300	
acgttcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa	333	

10 <210> 109
 < 211> 333
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

15 <400> 109

gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct	60	
atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatagtaatt tgaaaaaccta tttgaactgg	120	
gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccctaatct atctgggtgc taaactggac	180	
tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc	240	
agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgcg tgcaagggttc acattttcac	300	
acgttcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa	333	

20 <210> 110
 < 211> 333
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

25 <400> 110

gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct	60	
atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatagtaatg ttaaaaaccta tttgaactgg	120	
gttttacaga agccaggcca gtctccacag cgccctaatct atctgggtgc taaactggac	180	
tctggagtcc ctgacaggtt ctctggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc	240	
agcagagtgg aggctgagga tgtggagtt tattactgcg tgcaagggttc acattttcac	300	
acgttcggtc aagggaccaa gctggagatt aaa	333	

<210> 111
 < 211> 333
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 111
 gacattgtga tgacccagac tccactcagt ttgtcagttt cccctggca accagcctct 60
 atctcttgc a g t c a a g t c a g a g c t c t t a t a g t a a a g g a a t a c c t a t t g a a c t g g 120
 g t t t t a c a g a g a g c c a g t c c a c a g c g c t a a t c t a t c t g g t g t c t a a a c t g g a c 180
 t c t g g a g t c c t g a c a g g t t c t c t g g c a g t g g a a a c a g a t t t a c a t g a a a a t c 240
 a g c a g a g t g g a g g c t g a g g a g t g g a g g a t t a c t g c g t g c a a g g t t c a c 300
 a c g t t c g g t c a a g g g a c c a a g t g g a g a t t a a a 333

10 <210> 112
 < 211> 726
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 112
 cccaccatgg a a g c c c c a g c g c a g c t t c t c t t c t c t g c t a c t c t g g c t c c t g a t a c c 60
 a c c g g a g a c a t t g a t g a c c c a g a c t c c a c t c a g t t t g t c a g t t a c c c t g g c a a c c a 120
 g c c t c t a t c t c t t g c a a g t c a a g t c a g a g c c t c t t a t a t a g t g a t g g a a a a c c t a t t g 180
 a a c t g g g t t t a c a g a a g g c c a g g c a g t c t c t c a c a g c g c c t a a t c t a t c t g g t c t a a a 240
 c t g g a c t c t g g a t t c t g a c a g g t t c t c t g g a t t a c t g c g t c a c a t g 300
 a a a a t c a g c a g a t g g a g g c t g a g g a t g t g t g g a t t a c t g c g t c a a g g t t c a c a t 360
 t t t c a c a c g t c g g t c a a g g g a c c a a g c t g g a t t a c t g c g t c a a g g t t c a c a t 420
 g t c t t c a t c t c t c c g c c a t c t g a t g a g c a g t t a a t c t g g a a c t g c c t c t g t g t g c 480
 c t g c t g a a t a a c t t c t a t c c t c a g a g a g g c c a a a g t a c a g t g g a a g g a g g t g g a t a c g c c c t c 540
 c a a t c g g g t a a c t c c a g g a g a g t g c a a g g a g g a c a g c a c c t a c a g c 600
 c t c a g c a g c a c c t g a c g c g c t g a g c a a g c a g a c t a c g g a g a a a c a c a a a g t c a t c g c 660
 g a a g t c a c c c a t c a g g g c c t g a g c t c g c c c g t c a c a a a g a g c t t c a a c a g g g a g g t g t 720
 t a g t g a 726

20 <210> 113
 < 211> 726
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 113
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgatacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tgggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtcacggaaa aacctatttg 180
 aactgggtt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240
 ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg 300
 aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat 360
 tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgcaca gaggcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
 5 gaagtcaaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720
 tagtga 726

<210> 114
 < 211> 726
 10 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 114
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgatacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tgggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtaaaggaaa aacctatttg 180
 aactgggtt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240
 ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg 300
 aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat 360
 tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgcaca gaggcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
 15 gaagtcaaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720
 tagtga 726

<210> 115
 < 211> 726
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 115	
cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc	60
accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tgggcaacca	120
gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtcaaggaaa aacttatgg	180
aactgggtt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa	240
ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg	300
aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat	360
tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc	420
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc ttttgtgtgc	480
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgccctc	540
caatcgggta actcccagga gagtgcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc	600
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc	660
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt	720
tagtga	726
<210> 116	
< 211> 726	
< 212> ADN	
15 < 213> Secuencia artificial	
<220>	
< 221> fuente	
< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	

<400> 116
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtcgcggaaa aacctatttg 180
 aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240
 ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg 300
 aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat 360
 tttcacacgt tcggtaaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720
 tagtga 726

<210> 117
 < 211> 726
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

5 <400> 117
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtcgcggaaa aacctatttg 180
 aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240
 ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg 300
 aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat 360
 tttcacacgt tcggtaaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720
 tagtga 726

10 <400> 117
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtcgcggaaa aacctatttg 180
 aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240
 ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg 300
 aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat 360
 tttcacacgt tcggtaaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720
 tagtga 726

<210> 118
 < 211> 726

< 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

<220>
 < 221> fuente

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

<400> 118		
cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc	60	
accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagtttgt cagttacccc tgggcaacca	120	
gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagc ctcttatata gttatggaaa aacctatgg	180	
aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa	240	
ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg	300	
aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat	360	
tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc	420	
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tggtgtgtgc	480	
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc	540	
caatcgggta actcccagga gagtgcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc	600	
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc	660	
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt	720	
tagtga	726	

10 <210> 119
 < 211> 726
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

<220>
 < 221> fuente

15 < 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 119
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tgggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtaatgcaaa aacctatttg 180
 aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240
 ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg 300
 aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat 360
 tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720
 tagtga 726

<210> 120
 < 211> 726
 5 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 120
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tgggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtaatgataa aacctatttg 180
 aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240
 ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg 300
 aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat 360
 tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720
 tagtga 726

<210> 121
 < 211> 726

< 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 121
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagtttgt cagttacccc tggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagc ctcttatata gtaatgaaaa aacctatgg 180
 aactgggttt tacagaagcc aggccagctt ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240
 ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg 300
 aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat 360
 tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcccctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgcccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720
 tagtga 726

<210> 122
 < 211> 726
 10 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

	<400> 122	
	cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc	60
	accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tggcaacca	120
	gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtaattttaa aacctatttg	180
	aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa	240
	ctggactctg gagtcctgta caggttctct ggcaatggat caggaacaga ttttacactg	300
	aaaatcagca gagtgaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat	360
	tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc	420
	gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc	480
	ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc	540
	caatcgggta actcccagga gagtgacaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc	600
	ctcagcagca ccctgacgct gagcaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc	660
	gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt	720
	tagtga	726
	<210> 123	
5	< 211> 726	
	< 212> ADN	
	< 213> Secuencia artificial	
	<220>	
	< 221> fuente	
	< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
10	<400> 123	
	cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc	60
	accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tggcaacca	120
	gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtaatcataa aacctatttg	180
	aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa	240
	ctggactctg gagtcctgta caggttctct ggcaatggat caggaacaga ttttacactg	300
	aaaatcagca gagtgaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat	360
	tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc	420
	gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc	480
	ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc	540
	caatcgggta actcccagga gagtgacaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc	600
	ctcagcagca ccctgacgct gagcaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc	660
	gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt	720
	tagtga	726
15	<210> 124	
	< 211> 726	

< 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 124
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tgggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtaatattaa aacctatgg 180
 aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240
 ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg 300
 aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat 360
 tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgcaca gaggcggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgcccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720
 tagtga 726

<210> 125
 < 211> 726
 10 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 125
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tgggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtaataagaa aacctatgg 180
 aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240
 ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg 300

	aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat	360
	tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc	420
	gtcttcatct tcccgcacatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc	480
	ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc	540
	caatcgggta actcccagga gagtgcaca gaggcaggaca gcaaggacag cacctacagc	600
	ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctc	660
	gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt	720
	tagtga	726
	<210> 126	
5	< 211> 726	
	< 212> ADN	
	< 213> Secuencia artificial	
	<220>	
	< 221> fuente	
	< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
10	<400> 126	
	cccacccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgatacc	60
	accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tggcaacca	120
	gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtaattgaa aacattttg	180
	aactgggtt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa	240
	ctggactctg gagtccctga caggctctc ggcagtggat caggaacaga ttttacactg	300
	aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat	360
	tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc	420
	gtcttcatct tcccgcacatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc	480
	ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc	540
	caatcgggta actcccagga gagtgcaca gaggcaggaca gcaaggacag cacctacagc	600
	ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctc	660
	gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt	720
	tagtga	726
	<210> 127	
15	< 211> 726	
	< 212> ADN	
	< 213> Secuencia artificial	
	<220>	
	< 221> fuente	
	< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	

<400> 127
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgatacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tgggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtaatgataa aacctattt 180
 aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240
 ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg 300
 aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat 360
 tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gaggcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720
 tagtga 726

<210> 128
 < 211> 726
 5 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

10 <400> 128
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgatacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tgggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtaataataa aacctattt 180
 aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240
 ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg 300
 aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat 360
 tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gaggcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720
 tagtga 726

15 <210> 129
 < 211> 726

< 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 129
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tgggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtaatcagaa aacctatgg 180
 aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240
 ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg 300
 aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat 360
 tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgcaca gaggcggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaagac gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgcccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720
 tagtga 726

<210> 130
 < 211> 726
 10 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

<400> 130
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tgggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtaatcgtaa aacctatgg 180
 aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240

	ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg	300
	aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat	360
	tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc	420
	gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tttgtgtgc	480
	ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc	540
	caatcgggta actcccagga gagtgcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc	600
	ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc	660
	gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt	720
	tagtga	726
	<210> 131	
5	< 211> 726	
	< 212> ADN	
	< 213> Secuencia artificial	
	<220>	
	< 221> fuente	
	< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
10	<400> 131	
	cccacccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc	60
	accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcaagttgt cagttacccc tggcaacca	120
	gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagc ctcttatata gtaatagtaa aacctatgg	180
	aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa	240
	ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg	300
	aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat	360
	tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc	420
	gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tttgtgtgc	480
	ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc	540
	caatcgggta actcccagga gagtgcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc	600
	ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc	660
	gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt	720
	tagtga	726
	<210> 132	
15	< 211> 726	
	< 212> ADN	
	< 213> Secuencia artificial	
	<220>	
	< 221> fuente	
	< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	

<400> 132
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtaataccaa aacctatttg 180
 aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240
 ctggactctg gagtcctcga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg 300
 aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat 360
 tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgcaca gaggcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720
 tagtga 726

<210> 133
 < 211> 726
 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

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

10 <400> 133
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtaattgaa aacctatttg 180
 aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240
 ctggactctg gagtcctcga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg 300
 aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat 360
 tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgcaca gaggcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720
 tagtga 726

15 <210> 134
 < 211> 726

< 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

<220>
 < 221> fuente

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

<400> 134
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tgggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtaatgttaa aacctatttg 180
 aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240
 ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg 300
 aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat 360
 tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgcccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720
 tagtga 726

<210> 135
 < 211> 726
 10 < 212> ADN
 < 213> Secuencia artificial

<220>
 < 221> fuente

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

<400> 135
 cccaccatgg aagccccagc gcagcttctc ttccctcctgc tactctggct ccctgataacc 60
 accggagaca ttgtgatgac ccagactcca ctcagttgt cagttacccc tgggcaacca 120
 gcctctatct cttgcaagtc aagtcaagac ctcttatata gtaaaggaaaa tacctatgg 180
 aactgggttt tacagaagcc aggccagtct ccacagcgcc taatctatct ggtgtctaaa 240

	ctggactctg gagtccctga caggttctct ggcagtggat caggaacaga ttttacactg	300
	aaaatcagca gagtgaggc tgaggatgtg ggagtttatt actgcgtgca aggttcacat	360
	tttcacacgt tcggtcaagg gaccaagctg gagattaaac gaactgtggc agcaccaagc	420
	gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tttgtgtgc	480
	ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc	540
	caatcgggta actcccagga gagtgcaca gaggcaggaca gcaaggacag cacctacagc	600
	ctcagcagca ccctgacgct gagcaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc	660
	gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt	720
	tagtga	726
	<210> 136	
5	< 211> 16	
	< 212> PRT	
	< 213> Secuencia artificial	
	<220>	
	< 221> fuente	
	< 223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"	
10	<220>	
	< 221> VARIANTE	
	< 222> (11)..(11)	
	< 223> /reemplazar="Arg" o "Gln" o "His" o "Ser" o "Tyr" o "Ala" o "Asp" o "Glu" o "Phe" o "Ile" o "Leu" o "Met" o "Asn" o "Thr" o "Val"	
15	<220>	
	< 221> característica_diversa	
	< 222> (1)..(16)	
	< 223> /nota="El residuo variante dado en la secuencia no tiene preferencia con respecto a aquellos en la anotación para la posición variante"	
20		<400> 136
	Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Lys Lys Thr Tyr Leu Asn	
	1 5 10 15	

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-CD52 humana o un fragmento de unión a antígeno fragmento de este, en donde dicho anticuerpo comprende regiones variables de cadena pesada y ligera que comprenden:
 - a) las SEQ ID NOs: 59 y 74, respectivamente;
 - 5 b) las SEQ ID NOs: 59 y 78, respectivamente; o
 - c) las SEQ ID NOs: 59 y 79, respectivamente.
2. El anticuerpo o fragmento según la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo comprende:
 - a) una cadena pesada de la SEQ ID NO: 3 sin la secuencia señal; o
 - b) una cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 49, 53 y 54.
- 10 3. El anticuerpo según la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3 sin la secuencia señal y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de la SEQ ID NO: 49.
- 15 4. El anticuerpo según la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3 sin la secuencia señal y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de la SEQ ID NO: 53.
5. El anticuerpo según la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de la SEQ ID NO: 3 sin la secuencia señal y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de la SEQ ID NO: 54.
- 20 6. El fragmento según la reivindicación 1 o 2, en donde dicho fragmento se selecciona del grupo que consiste en un fragmento scFv, un fragmento Fab, un fragmento Fv, un fragmento F(ab')₂, un minicuerpo, un diacuerpo, un triacuerpo y un tetracuerpo.
7. El anticuerpo o fragmento según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 6, en donde dicho anticuerpo comprende una región Fc de IgG1 humana.
- 25 8. El anticuerpo o fragmento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la lisina del extremo C de la cadena pesada se escinde.
9. Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia nucleotídica que codifica la cadena pesada o un fragmento de unión a antígeno de esta, y la cadena ligera o un fragmento de unión a antígeno de esta, del anticuerpo o fragmento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
- 30 10. La molécula de ácido nucleico aislada según la reivindicación 9, que comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID NO: 101, 105, 106, 125, 129 o 130.
11. Un vector de expresión recombinante que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 9.
12. Una célula hospedante aislada que comprende el vector según la reivindicación 11.
13. Una línea celular aislada que produce el anticuerpo o fragmento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
- 35 14. Un método para producir un anticuerpo anti-CD52 humana o un fragmento de unión a antígeno de este que comprende (1) mantener una célula que comprende una secuencia nucleotídica que codifica la cadena pesada o un fragmento de unión a antígeno de esta, y la secuencia nucleotídica que codifica la cadena ligera o un fragmento de unión a antígeno de esta, del anticuerpo o fragmento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo o fragmento; y (2) recuperar el anticuerpo o fragmento.
- 40 15. Una composición que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable.
16. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento de un trastorno autoinmunitario en un paciente que lo necesita.
- 45 17. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesita.

18. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno para su uso según la reivindicación 17, en donde el cáncer es leucemia linfocítica crónica.
19. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en la inhibición de la angiogénesis en un paciente que lo necesita.
- 5 20. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.
21. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno para su uso según la reivindicación 20, en donde la esclerosis múltiple es esclerosis múltiple con recidiva-remisión, progresiva primaria, progresiva secundario o progresiva con recidiva.

10

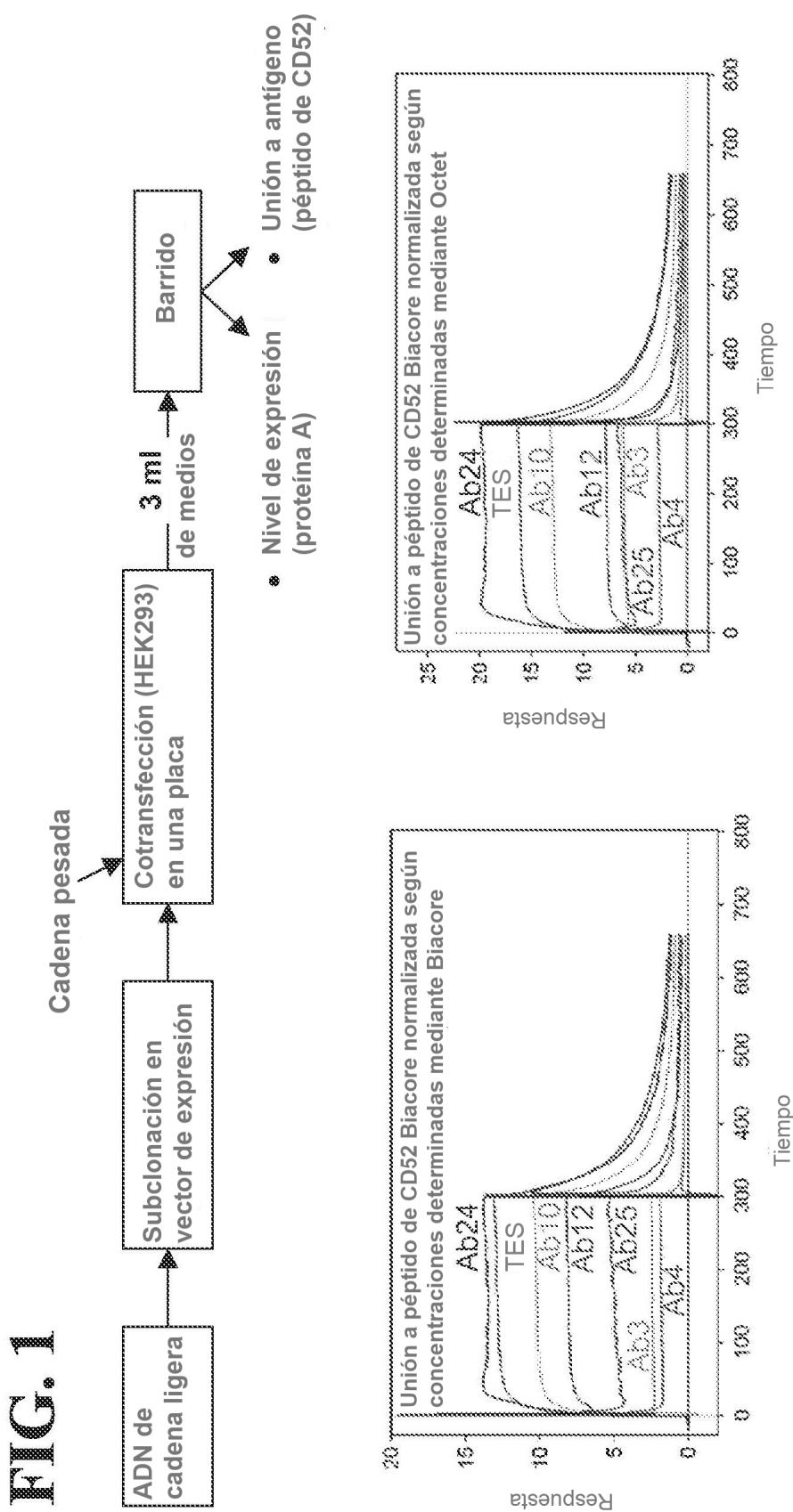
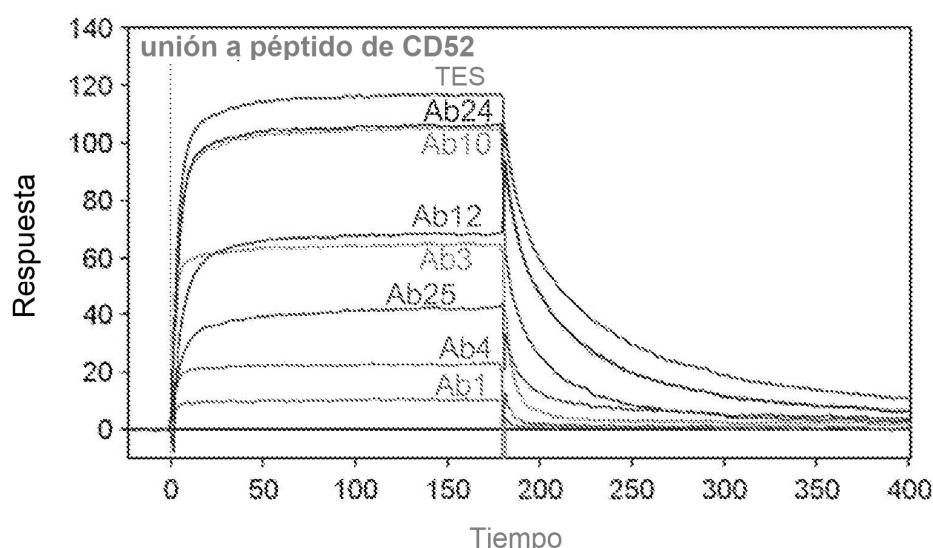
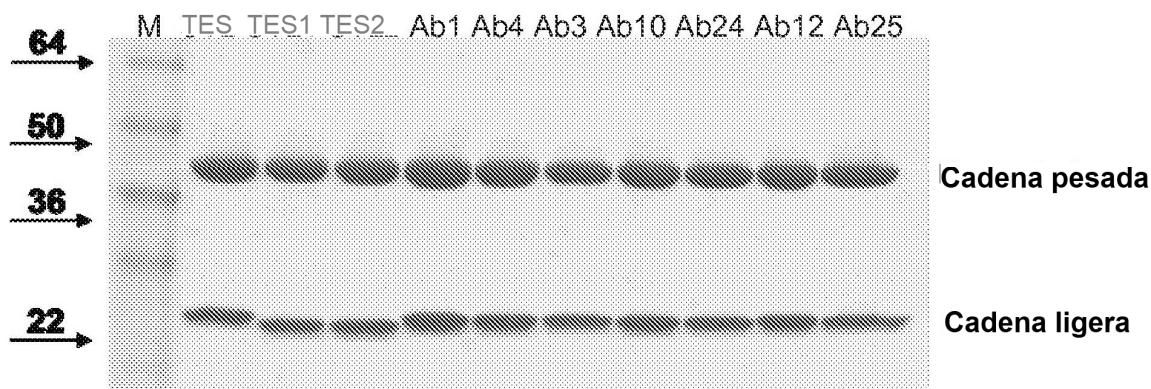


FIG. 2



Muestra	Concentraciones usadas para el ajuste ($\times 10^6 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$)	k_{on} ($\times 10^6 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$)	k_{off} ($\times 10^{-3} \text{s}^{-1}$)	R_{max} (RU)	K_D (nM)
TES1	7,5nM - 0,2nM	6,1	1,5	92,7	2,4
TES2	7,5nM - 0,2nM	4,9	1,4	86,6	2,8
Ab1	240nM - 1,9nM	1,1	42,1	71,8	366,0*
Ab4	240nM - 1,9nM	1,3	28,4	104,6	222,0*
Ab3	240nM - 0,4nM	3,1	19,8	135,9	65,8
Ab10	7,5nM - 0,2nM	3,8	1,9	83,7	5,0
Ab24	7,5nM - 0,2nM	3,4	1,9	87,9	5,6
Ab12	240nM - 0,4nM	1,1	4,5	118,2	39,8
Ab25	240nM - 0,4nM	0,7	7,3	119,6	110,9*

*nota: para una K_D más precisa se debería usar un intervalo de concentración más alto

FIG. 3

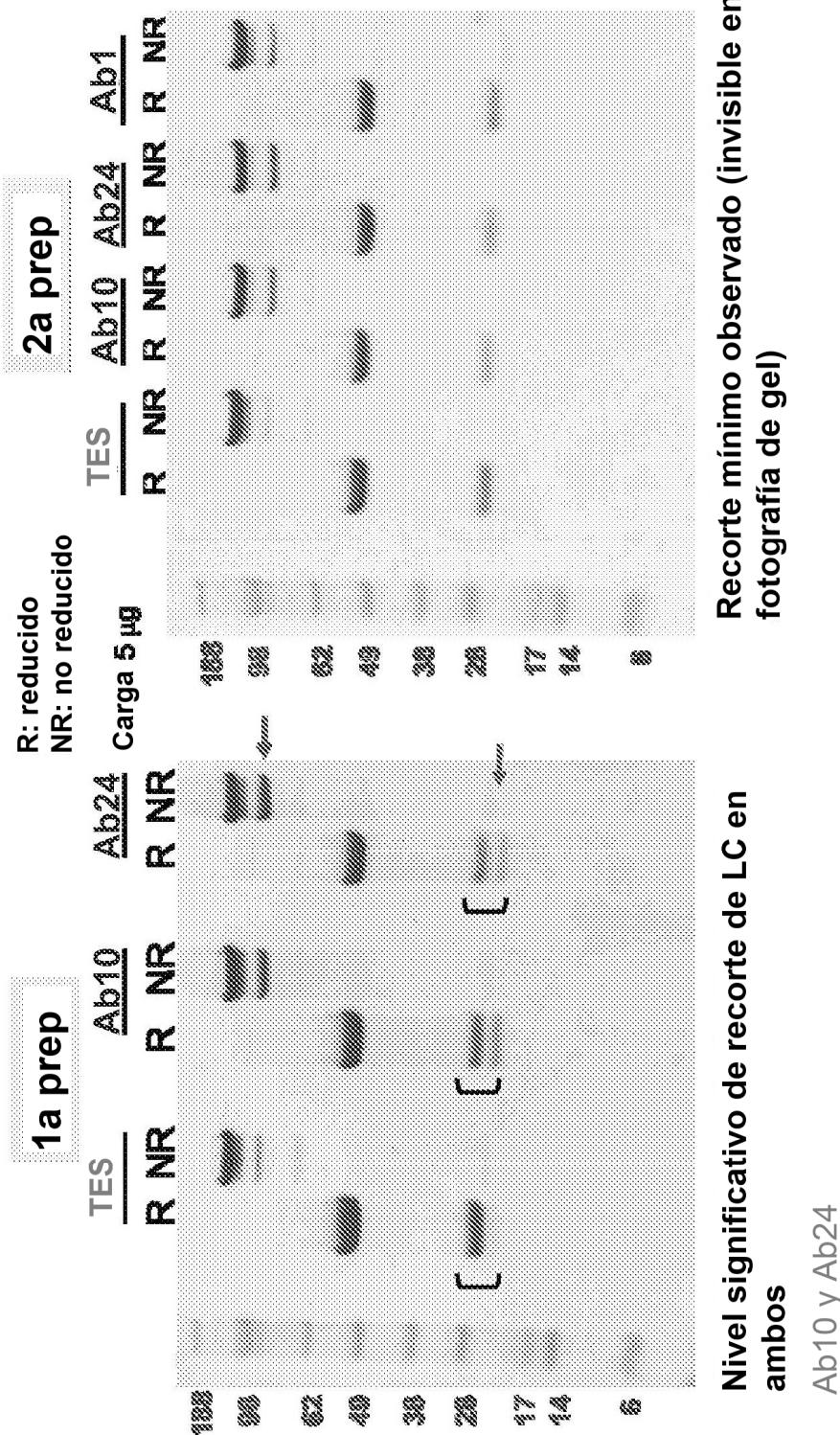


FIG. 4

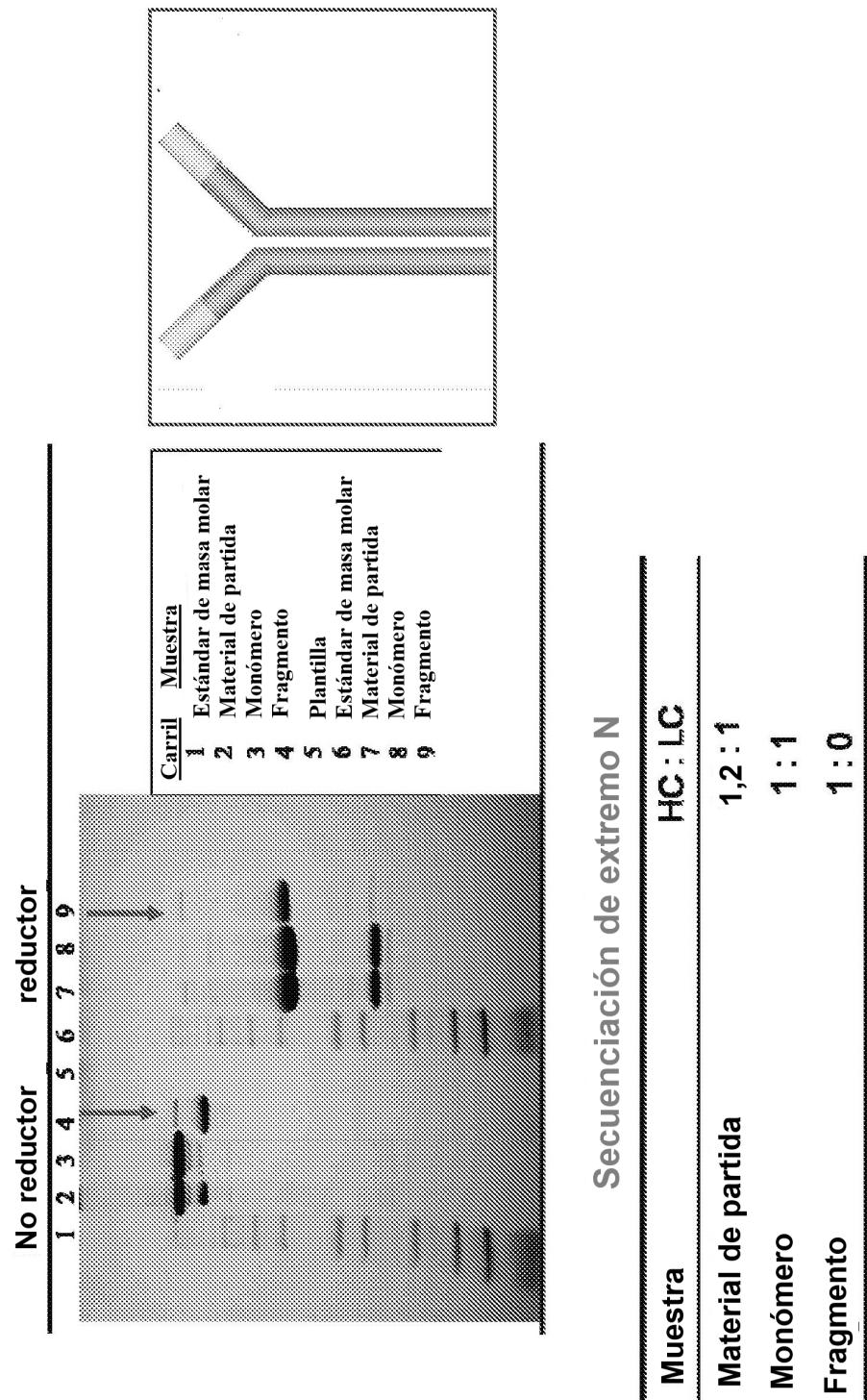


FIG. 5

Nivel	Muestra	Conc. Octet (μ g/ml)
2	Ab2	0,32
2	KGN	0,405
2	Ab22	0,327
2	Ab6	0,41
2	Ab7	0,328
2	Ab23	0,328
2	Ab5	0,347
	TES	0,907

Nivel	Muestra	Conc. Octet (μ g/ml)
3	Ab13	0,254
3	Ab15	0,233
3	Ab11	0,665
3	Ab20	0,674
3	Ab19	2,085
3	Ab16	0,42
3	Ab18	0,149
3	Ab21	0,35
3	Ab17	0,207
3	Ab14	0,657

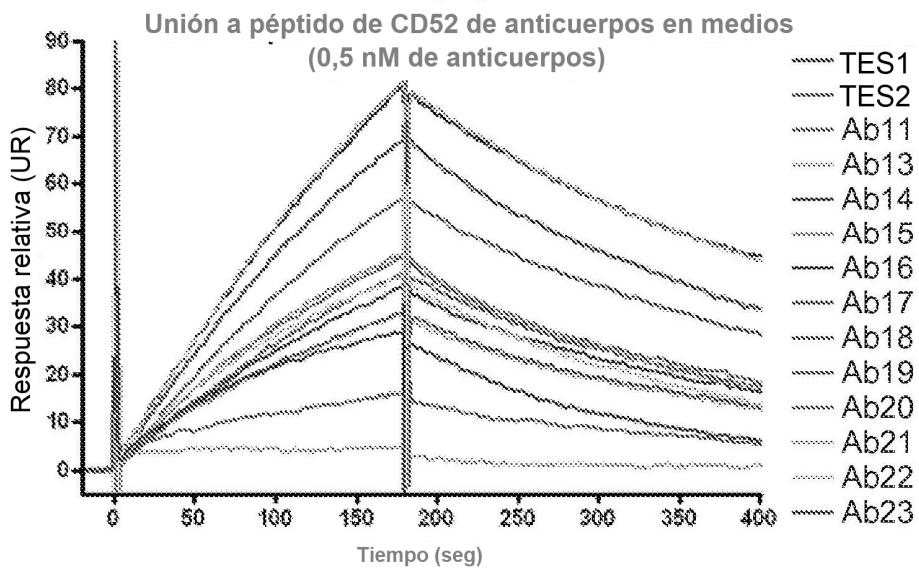
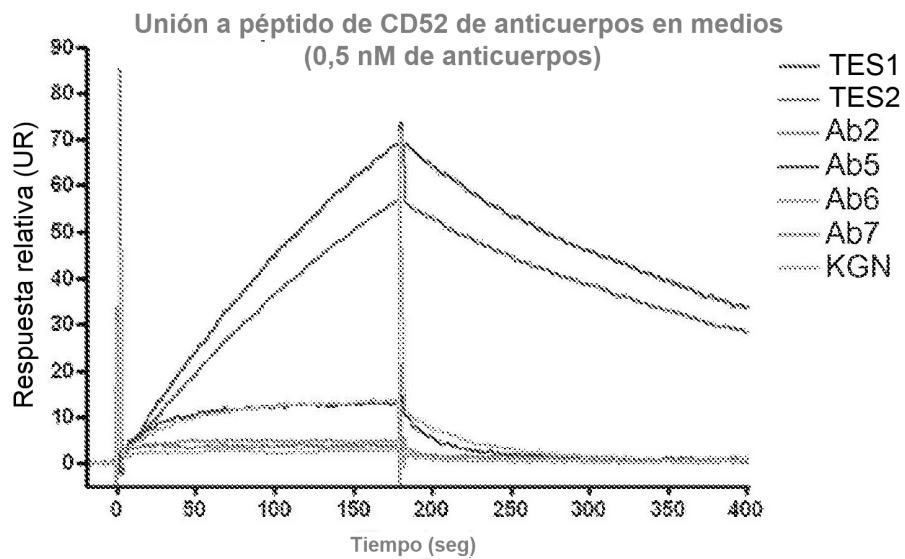


FIG. 6

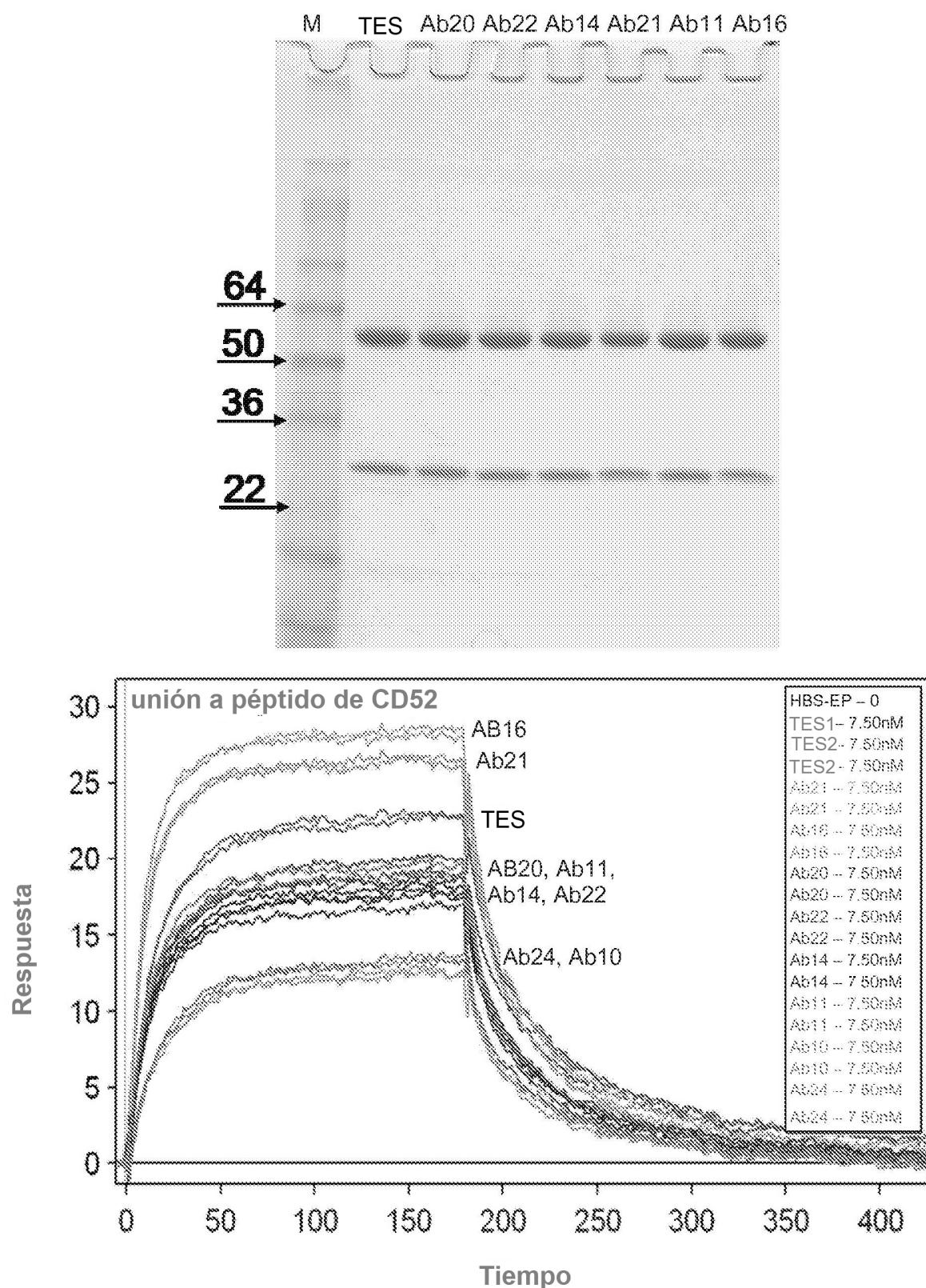


FIG. 7

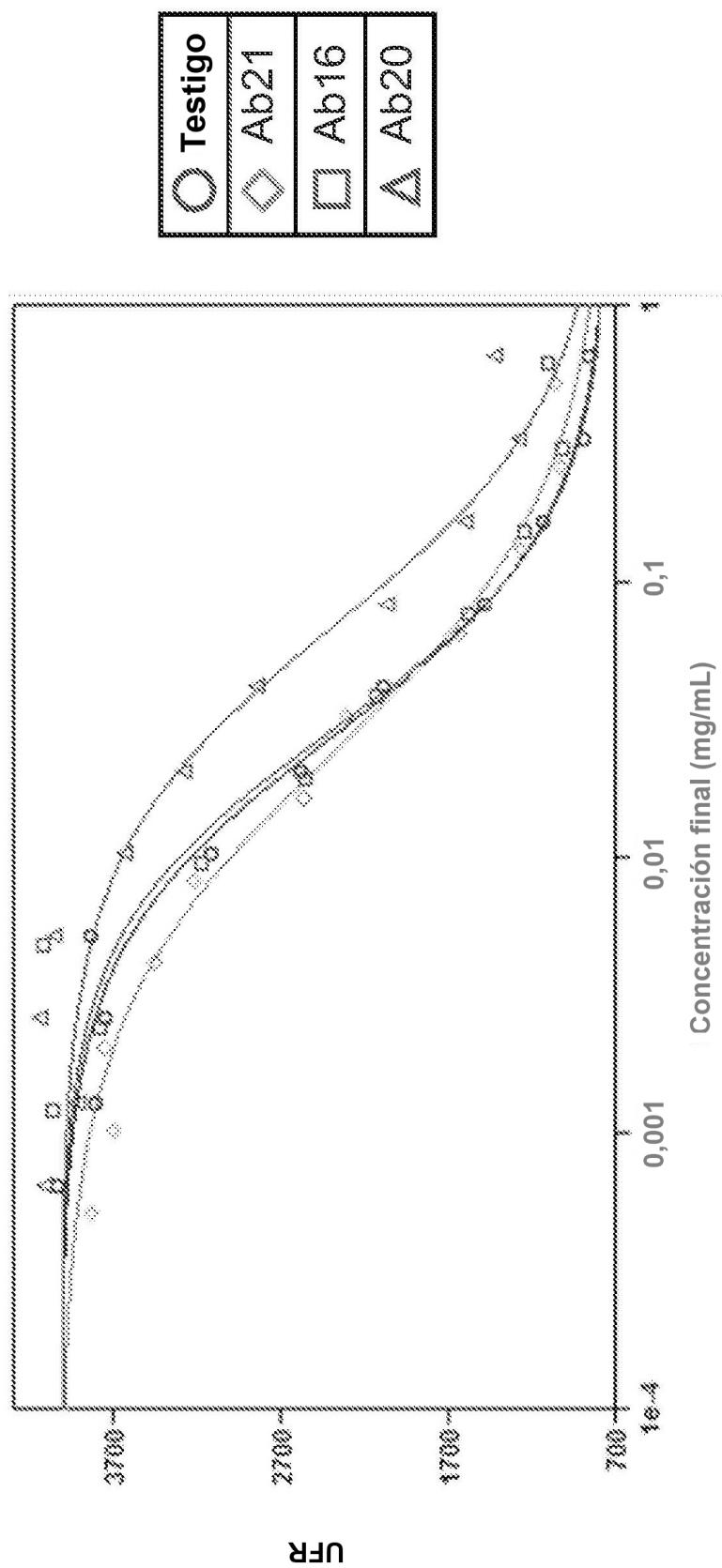


FIG. 8

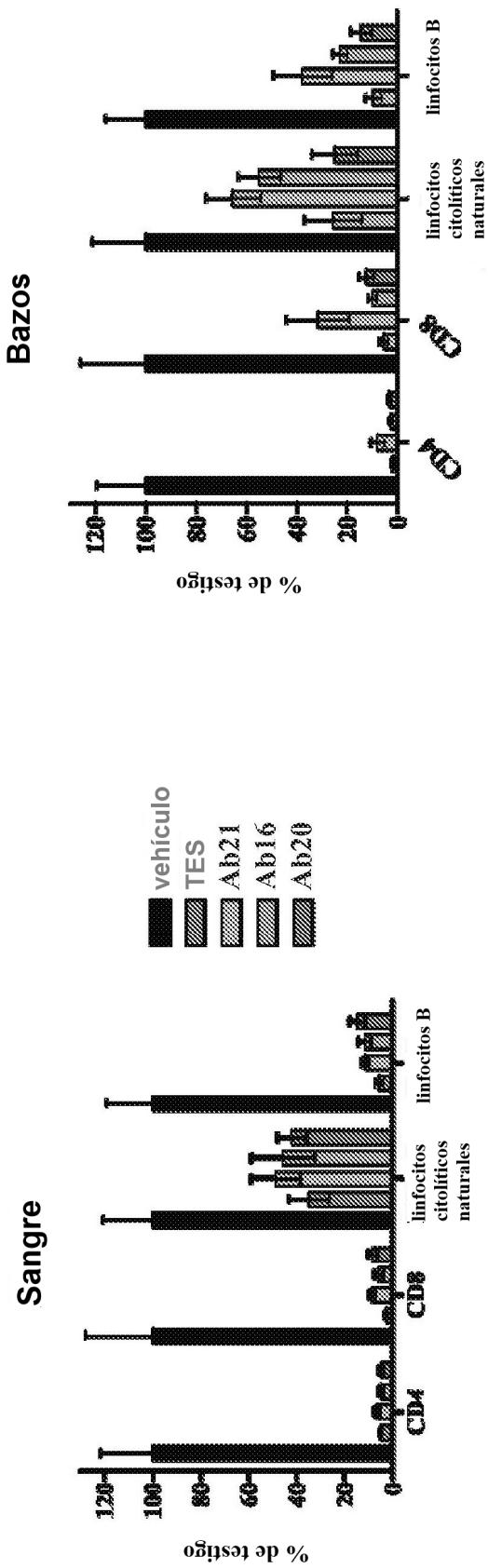


FIG. 9

Proteína CD52 humana

MKRFLFLLLTISSLVMVQIQTGLSGQNNTSQTSSPSASSSMSGGIFLFFVANAIHLF
CFS (SEQ ID NO: 1)

FIG. 10

Secuencia de aminoácidos de cadena pesada de longitud completa de Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab 21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25 y KGN

*MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPESNYWM
NWVRQAPGKGLEWVGQIRLKSNNYATHYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNS
LKTEDTAVYYCTPIDYWQGTTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 3)*

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab26

*MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNGKT
YLNWVLQKPGQSPQRILYLVSKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGVY
YCVQGSHFHTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV р VCLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 4)*

FIG. 11

Secuencia de ácido nucleico de cadena pesada de longitud completa de Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25 y KGN

CCCAACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGAGGTACAGCTGGTGGAGTCGGGAGGAGGCTTGGTA
CAGCCTGGGGTTCTCTGAGACTCTCCTGTGCAGCTCTGGATTCCCATT
CAGTAACTACTGGATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGACTT
GAGTGGGTGGGTCAAATTAGATTGAAATCTAATAATTATGCAACACATTA
TGC GGAGTCTGTGAAAGGGCGGTCACCATCTCCAGAGATGATTCCAAA
AACAGCCTCTATCTCAAATGAATTCCCTGAAAACTGAAGACACTGCCGT
TTATTACTGTACCCCAATTGACTATTGGGGCCAAGGCACCACGTACAG
TCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCC
TCCAAGAGCACCTCTGGGGTACAGCGGCCCTGGCTGCCTGGTCAAGG
ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCCCTGAC
CAGCGCGTGCACACCTTCCGGCTGTCTACAGCCTCAGGACTCTACT
CCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGCACCCAGAC
CTACATCTGCAACGTGAATACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG
AAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTACACATGCCAACCGTGCC
AGCACCTGAACCTCTGGGGACCGTCAGTCTCCTCTCCCCCCTAAAC
CCAAGGACACCCCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGT
GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTG
GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCCGGAGGAGCAG
TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCCTGCACCAAGG
ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCACAGTCTCAACAAAGCCCT
CCCAGCCCCATCGAGAAAACATCTCCAAAGCCAAGGGCAGCCCCGA
GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCTATCCCAGGATGAGCTGACCAAGA
ACCAGGTCAGCCTGACATGCCCTGGTCAAAGGCTCTATCCCAGCGACAT
CGCCGTGGACTGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAAACTACAAGAC
CACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTCTTCCCTACAGCAAGC
TCACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGGAAACGTCTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGTAAATGATGA (SEQ ID NO: 5)

FIG. 11 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab26

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAAG
TTACCCCTGGCAACCAGCCTCTATCTCTGCAAGTCAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATGGAAAAACCTATTGAACGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGGCCATAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTACACTGAAAG
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCCCTGCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAAC TGCCCTGTTGTGCCTGCTGAATAACTCTATCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTCAACAGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 6)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab1

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAAG
TTACCCCTGGCAACCAGCCTCTATCTCTGCAAGTCAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTGTGGAAAAACCTATTGAACGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGGCCATAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTACACTGAAAG
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCCCTGCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAAC TGCCCTGTTGTGCCTGCTGAATAACTCTATCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTCAACAGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 112)

FIG. 11 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab2

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAAG
TTACCCCTGGGCAACCAGCCTCTATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTCACGGAAAAACCTATTGAACACTGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGCGCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTACAAA
GAGCTCAACAGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 113)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab3

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAAG
TTACCCCTGGGCAACCAGCCTCTATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAAAGGAAAAACCTATTGAACACTGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGCGCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTACAAA
GAGCTCAACAGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 114)

FIG. 11 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab4

CCCACCATGGAAAGCCCCAGCGCAGCTCTTCCCTCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTTGTCAAG
TTACCCCTGGGCAACCAGCCTCTATCTCTTGCAGTCAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTCAAGGAAAAACCTATTGAACTGGGTTTACAGAAGCCAGG
CCAGTCTCCACAGCCCTAAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCCCTCCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGCCCTGAGCTCGCCCCGTACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 115)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab5

CCCACCATGGAAAGCCCCAGCGCAGCTCTTCCCTCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTTGTCAAG
TTACCCCTGGGCAACCAGCCTCTATCTCTTGCAGTCAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTCGCGGAAAAACCTATTGAACTGGGTTTACAGAAGCCAGG
CCAGTCTCCACAGCCCTAAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCCCTCCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGCCCTGAGCTCGCCCCGTACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 116)

FIG. 11 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab6

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCA
TTACCCCTGGCAACCAGCCTCTATCTCTGCAAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTACCGGAAAAACCTATTGAACCTGGGTTTACAGAAGCCAGG
CCAGTCTCCACAGGCCATAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTCTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCCCTCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCTGAATAACTTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCCCGTACAAA
GAGCTCAACAGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 117)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab7

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCA
TTACCCCTGGCAACCAGCCTCTATCTCTGCAAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTTATGGAACCTATTGAACCTGGGTTTACAGAAGCCAGG
CCAGTCTCCACAGGCCATAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTCTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCCCTCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCTGAATAACTTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCCCGTACAAA
GAGCTCAACAGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 118)

FIG. 11 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab10

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAG
TTACCCCTGGCAACCAGCCTCTATCTCTGCAAGTCAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATGCAAAAACCTATTGAACTGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGCGCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTCATCTTCCCCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 119)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab11

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAG
TTACCCCTGGCAACCAGCCTCTATCTCTGCAAGTCAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATGATAAAAACCTATTGAACTGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGCGCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTCATCTTCCCCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 120)

FIG. 11 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab12

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAG
TTACCCCTGGGCAACCAGCCTCTATCTCTGCAAGTCAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATGAAAAAACCTATTGAACCTGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGGCCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCCCTCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 121)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab13

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAG
TTACCCCTGGGCAACCAGCCTCTATCTCTGCAAGTCAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATTTAAAACCTATTGAACCTGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGGCCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCCCTCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 122)

FIG. 11 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab14

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAG
TTACCCCTGGCAACCAGCCTCTATCTCTTGCAAGTCAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATCATAAAACCTATTGAACTGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGCCCTAAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCCCTCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCGCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCAATGGGTAAC
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTGGGGTCAACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 123)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab15

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAG
TTACCCCTGGCAACCAGCCTCTATCTCTTGCAAGTCAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATATTAAACCTATTGAACTGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGCCCTAAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCCCTCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCGCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCAATGGGTAAC
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTGGGGTCAACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 124)

FIG. 11 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab16

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAG
TTACCCCTGGGCAACCAGCCTCTATCTCTGCAAGTCAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATAAGAAAACCTATTGAACTGGGTTTACAGAAGCCAGG
CCAGTCTCACAGCGCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTACACTGAAA
ATCAGCAGACTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCCACATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTCGCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAACGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 125)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab17

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAG
TTACCCCTGGGCAACCAGCCTCTATCTCTGCAAGTCAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATTGAAAACCTATTGAACTGGGTTTACAGAAGCCAGG
CCAGTCTCACAGCGCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTACACTGAAA
ATCAGCAGACTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCCACATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTCGCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAACGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 126)

FIG. 11 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab18

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAAG
TTACCCCTGGCAACCAGCCTCTATCTCTGCAAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATGATAAAACCTATTGAACCTGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGGCCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCCCTCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCCCGTACAAA
GAGCTCAACAGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 127)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab19

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAAG
TTACCCCTGGCAACCAGCCTCTATCTCTGCAAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATAAAACCTATTGAACCTGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGGCCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCCCTCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCCCGTACAAA
GAGCTCAACAGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 128)

FIG. 11 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab20

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCA
TTACCCCTGGCAACCAGCCTCTATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATCAGAAAACCTATTGAACCTGGGTTTACAGAAGCCAGG
CCAGTCTCCACAGCCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCCCTGCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 129)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab21

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCA
TTACCCCTGGCAACCAGCCTCTATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATCGTAAAACCTATTGAACCTGGGTTTACAGAAGCCAGG
CCAGTCTCCACAGCCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCCCTGCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTACAAA
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 130)

FIG. 11 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab22

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAG
TTACCCCTGGCAACCAGCCTCTATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATAGTAAAACCTATTGAACCTGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGCGCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTCATCTTCCCCTGCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCGCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTACAAA
GAGCTTCAACAGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 131)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab23

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAG
TTACCCCTGGCAACCAGCCTCTATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATACCAAAACCTATTGAACCTGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGCGCCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTCATCTTCCCCTGCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCGCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTACAAA
GAGCTTCAACAGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 132)

FIG. 11 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab24

CCCACCATGGAAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTTCCCTCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAG
TTACCCCTGGGCAACCAGCCTCTATCTCTGCAAGTCAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATTGAAAACCTATTGAACTGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGCGCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTCATCTTCCCACATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTACACAA
GAGCTCAACAGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 133)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de Ab25

CCCACCATGGAAAGCCCCAGCGCAGCTCTCTTCCCTCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAG
TTACCCCTGGGCAACCAGCCTCTATCTCTGCAAGTCAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAATGTTAAAACCTATTGAACTGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGCGCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTCATCTTCCCACATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCCTGCTGAATAACTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTACACAA
GAGCTCAACAGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 134)

FIG. 11 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de cadena ligera de longitud completa de KGN

CCCACCATGGAAGCCCCAGCGCAGCTTCTCTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCC
TGATACCACCGGAGACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAG
TTACCCCTGGGCAACCAGCCTCTATCTCTGCAAGTCAGTCAGAGCCTC
TTATATAGTAAAGGAAATACCTATTGAACTGGGTTTACAGAACGCCAGG
CCAGTCTCCACAGCGCTTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAG
TCCCTGACAGGTTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTACACTGAAA
ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAG
GTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAACGA
ACTGTGGCAGCACCAAGCGTCTTCATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA
GAGCTTCAACAGGGAGAGTGTAGTGA (SEQ ID NO: 135)

FIG. 12

Secuencia de aminoácidos de H-CDR1 de Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25 y KGN

GFPFSNYWMN (SEQ ID NO: 7)

Secuencia de aminoácidos de H-CDR2 de Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25 y KGN

QIRLKSNNYATHYAESVKG (SEQ ID NO: 8)

Secuencia de aminoácidos de H-CDR3 de Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25 y KGN

TPIDY (SEQ ID NO: 9)

Secuencia de aminoácidos de L-CDR2 de Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25 y KGN

LVSKLDS (SEQ ID NO: 34)

Secuencia de aminoácidos de L-CDR3 de Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25 y KGN

VQGSHFHT (SEQ ID NO: 35)

FIG. 13

Anticuerpo	L-CDR1	SEQ ID NO
Ab1	KSSQSLLYSDGKTYLN	11
Ab2	KSSQSLLYSHGKTYLN	12
Ab3	KSSQSLLYSKGKTYLN	13
Ab4	KSSQSLLYSQGKTYLN	14
Ab5	KSSQSLLYSRGKTYLN	15
Ab6	KSSQSLLYSTGKTYLN	16
Ab7	KSSQSLLYSYGKTYLN	17
Ab10	KSSQSLLYSNAKTYLN	18
Ab11	KSSQSLLYSNDKTYLN	19
Ab12	KSSQSLLYSNEKTYLN	20
Ab13	KSSQSLLYSNFKTYLN	21
Ab14	KSSQSLLYSNHKTYLN	22
Ab15	KSSQSLLYSNIKTYLN	23
Ab16	KSSQSLLYSNKKTYLN	24
Ab17	KSSQSLLYSNLKTYLN	25
Ab18	KSSQSLLYSNMKTYLN	26
Ab19	KSSQSLLYSNNKTYLN	27
Ab20	KSSQSLLYSNQKTYLN	28
Ab21	KSSQSLLYSNRKTYLN	29
Ab22	KSSQSLLYSNSKTYLN	30
Ab23	KSSQSLLYSNTKTYLN	31
Ab24	KSSQSLLYSNVKTYLN	32
Ab25	KSSQSLLYSNYKTYLN	33
Ab26	KSSQSLLYSNGKTYLN	10

FIG. 14

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab1

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQQGKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRGEC
(SEQ ID NO: 36)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab2

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSHGKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQQGKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRGEC
(SEQ ID NO: 37)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab3

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSKGKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQQGKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRGEC
(SEQ ID NO: 38)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab4

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSQGKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQQGKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRGEC
(SEQ ID NO: 39)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab5

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQQGKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRGEC
(SEQ ID NO: 40)

FIG. 14 (continuación)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab6

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSTGKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLD**SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCVQGSHEHTFGQQGT**KLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSS~~TL~~LSKADYEHK~~VY~~ACEVTHQGLSSPVTKS~~F~~NRGEC
(SEQ ID NO: 41)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab7

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSYGKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLD**SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCVQGSHEHTFGQQGT**KLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSS~~TL~~LSKADYEHK~~VY~~ACEVTHQGLSSPVTKS~~F~~NRGEC
(SEQ ID NO: 42)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab10

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNAKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLD**SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCVQGSHEHTFGQQGT**KLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSS~~TL~~LSKADYEHK~~VY~~ACEVTHQGLSSPVTKS~~F~~NRGEC
(SEQ ID NO: 43)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab11

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNDKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLD**SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCVQGSHEHTFGQQGT**KLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSS~~TL~~LSKADYEHK~~VY~~ACEVTHQGLSSPVTKS~~F~~NRGEC
(SEQ ID NO: 44)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab12

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNEKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLD**SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCVQGSHEHTFGQQGT**KLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSS~~TL~~LSKADYEHK~~VY~~ACEVTHQGLSSPVTKS~~F~~NRGEC
(SEQ ID NO: 45)

FIG. 14 (continuación)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab13

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNFKTYLNWVLQKPGQSPQRLIYLV
SKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 46)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab14

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNHKTYLNWVLQKPGQSPQRLIYLV
SKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 47)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab15

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNIKTYLNWVLQKPGQSPQRLIYLV
KLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIKR
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ
ID NO: 48)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab16

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNKTYLNWVLQKPGQSPQRLIYLV
SKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 49)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab17

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNLKTYLNWVLQKPGQSPQRLIYLV
SKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 50)

FIG. 14 (continuación)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab18

DIVMTQTPLSLVTPGQPASISCKSSQSLYSNMKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQQGTKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRNRGEC
(SEQ ID NO: 51)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab19

DIVMTQTPLSLVTPGQPASISCKSSQSLYSNNKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQQGTKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRNRGEC
(SEQ ID NO: 52)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab20

DIVMTQTPLSLVTPGQPASISCKSSQSLYSNQKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQQGTKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRNRGEC
(SEQ ID NO: 53)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab21

DIVMTQTPLSLVTPGQPASISCKSSQSLYSNRKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQQGTKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRNRGEC
(SEQ ID NO: 54)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab22

DIVMTQTPLSLVTPGQPASISCKSSQSLYSNSKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQQGTKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRNRGEC
(SEQ ID NO: 55)

FIG. 14 (continuación)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab23

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNTKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGТKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRGEC
(SEQ ID NO: 56)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab24

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNVКTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGТKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRGEC
(SEQ ID NO: 57)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de Ab25

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNYКTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGТKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRGEC
(SEQ ID NO: 58)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa de KGN

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSKGNTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGТKLEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFRGEC
(SEQ ID NO: 2)

FIG. 15

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada de Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24 y Ab25

EVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAASGFPFSNYWMNVRQAPGKGLEWVGQIRL
KSNNYATHYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTPIDYWGQG
TTVTVSS (SEQ ID NO: 59)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab26

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNGKTYLNWVLQPGQSPQRLIYLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 60)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab1

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLNWVLQPGQSPQRLIYLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 61)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab2

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSHGKTYLNWVLQPGQSPQRLIYLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 62)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab3

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSKGKTYLNWVLQPGQSPQRLIYLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 63)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab4

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSQGKTYLNWVLQPGQSPQRLIYLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 64)

FIG. 15 (continuación)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab5

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 65)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab6

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSTGKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 66)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab7

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSYGKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 67)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab10

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNAKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 68)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab11

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNDKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 69)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab12

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNEKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 70)

FIG. 15 (continuación)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab13

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNFKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 71)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab14

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNIKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 72)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab15

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNIKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
KLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 73)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab16

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 74)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab17

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNLKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 75)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab18

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNMKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 76)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab19

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNNKTYLNWVLQKPGQSPQRЛИYLV
SKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 77)

FIG. 15 (continuación)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab20

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNQKTYLNWVLQKPGQSPQRLIYLV
SKLDSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 78)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab21

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNRKTYLNWVLQKPGQSPQRLIYLV
SKLDSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 79)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab22

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNSKTYLNWVLQKPGQSPQRLIYLV
SKLDSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 80)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab23

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNTKTYLNWVLQKPGQSPQRLIYLV
SKLDSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 81)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab24

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNVKTYLNWVLQKPGQSPQRLIYLV
SKLDSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 82)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab25

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSNYKTYLNWVLQKPGQSPQRLIYLV
SKLDSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGSHFHTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 83)

FIG. 16

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena pesada de Ab26, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab24, Ab25 y KGN

GAGGTACAGCTGGTGGAGTCGGGAGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGTTCTCTGAGACTCTCCTGTGCAGCTTCTGGATTCCCATTCACTACTGGATGAACGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGGACTTGAGTGGTGGTCAAATTAGATGAAATCTAATAATTATGCAACACATTATGCGGAGTCTGTGAAAGGGCGGTT CACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAACAGCCTCTATCTTCAAATGAATTCCCTGAAAAGTGAAGACACTGCCGTTATTACTGTACCCCAATTGACTATTGGGCAAGGCACCACTGTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 84)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab26

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGGCAACCAGCCTCTATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAATGGAAAAACCTATTGAACGGGTTTACAGAACGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAGGTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 85)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab1

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGGCAACCAGCCTCTATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTGTGGAAAAACCTATTGAACGGGTTTACAGAACGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAGGTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 88)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab2

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGGCAACCAGCCTCTATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTCACGGAAAAACCTATTGAACGGGTTTACAGAACGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCTAATCTATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGAGTTATTACTGCGTGCAAGGTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGACCAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 89)

FIG. 16 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab3

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAAAGGAAAAAA
CCTATTGAACGGGTTTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCCCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 90)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab4

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTCAAGGAAAAAA
CCTATTGAACGGGTTTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCCCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 91)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab5

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTCGGGAAAAAA
CCTATTGAACGGGTTTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCCCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 92)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab6

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTACCGGAAAAAA
CCTATTGAACGGGTTTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCCCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 93)

FIG. 16 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab7

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTTATGGAAAAAA
CCTATTGAACGGGTTTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCTTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTCGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 94)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab10

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAATGCAAAAAA
CCTATTGAACGGGTTTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCTTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTCGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 95)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab11

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAATGATAAAA
CCTATTGAACGGGTTTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCTTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTCGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 96)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab12

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAATGAAAAAA
CCTATTGAACGGGTTTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCTTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTCGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 97)

FIG. 16 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab13

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAATTAAA
CCTATTGAACCTGGTTTACAGAACGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCTGACAGGTTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 98)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab14

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAATCATAAAA
CCTATTGAACCTGGTTTACAGAACGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCTGACAGGTTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 99)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab15

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAATATTAAA
CCTATTGAACCTGGTTTACAGAACGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCTGACAGGTTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 100)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab16

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAATAAGAAA
CCTATTGAACCTGGTTTACAGAACGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCTGACAGGTTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 101)

FIG. 16 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab17

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAAGTAATTGAAAA
CCTATTGAACGGGTTTACAGAACGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 102)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab18

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAAGTAATGATAAAA
CCTATTGAACGGGTTTACAGAACGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 103)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab19

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAAGTAATAATAAAA
CCTATTGAACGGGTTTACAGAACGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 104)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab20

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAAGTAATCAGAAAA
CCTATTGAACGGGTTTACAGAACGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 105)

FIG. 16 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab21

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAATCGTAAAAA
CCTATTGAACGGGTTTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 106)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab22

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAATAGTAAAAA
CCTATTGAACGGGTTTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 107)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab23

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAATACCAAAA
CCTATTGAACGGGTTTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 108)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab24

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGCAACC
AGCCTCTATCTCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAATTGAAAAA
CCTATTGAACGGGTTTACAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACAGCGCCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 109)

FIG. 16 (continuación)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de Ab25

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGGCAACC
AGCCTCTATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAATGTTAAAA
CCTATTGAACTGGGTTTACAGAACGCCAGTCTCCACAGCGCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGACTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTCGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 110)

Secuencia de ácido nucleico de dominio variable de cadena ligera de KGN

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCAGTTGTCAGTTACCCCTGGGCAACC
AGCCTCTATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTAAAGGAAATA
CCTATTGAACTGGGTTTACAGAACGCCAGTCTCCACAGCGCTAATC
TATCTGGTGTCTAAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCTCTGGCAGTGG
ATCAGGAACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGACTGGAGGCTGAGGATGTG
GGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTTCACATTTCACACGTTCGGTCAAGGGAC
CAAGCTGGAGATTAAA (SEQ ID NO: 111)

FIG. 17

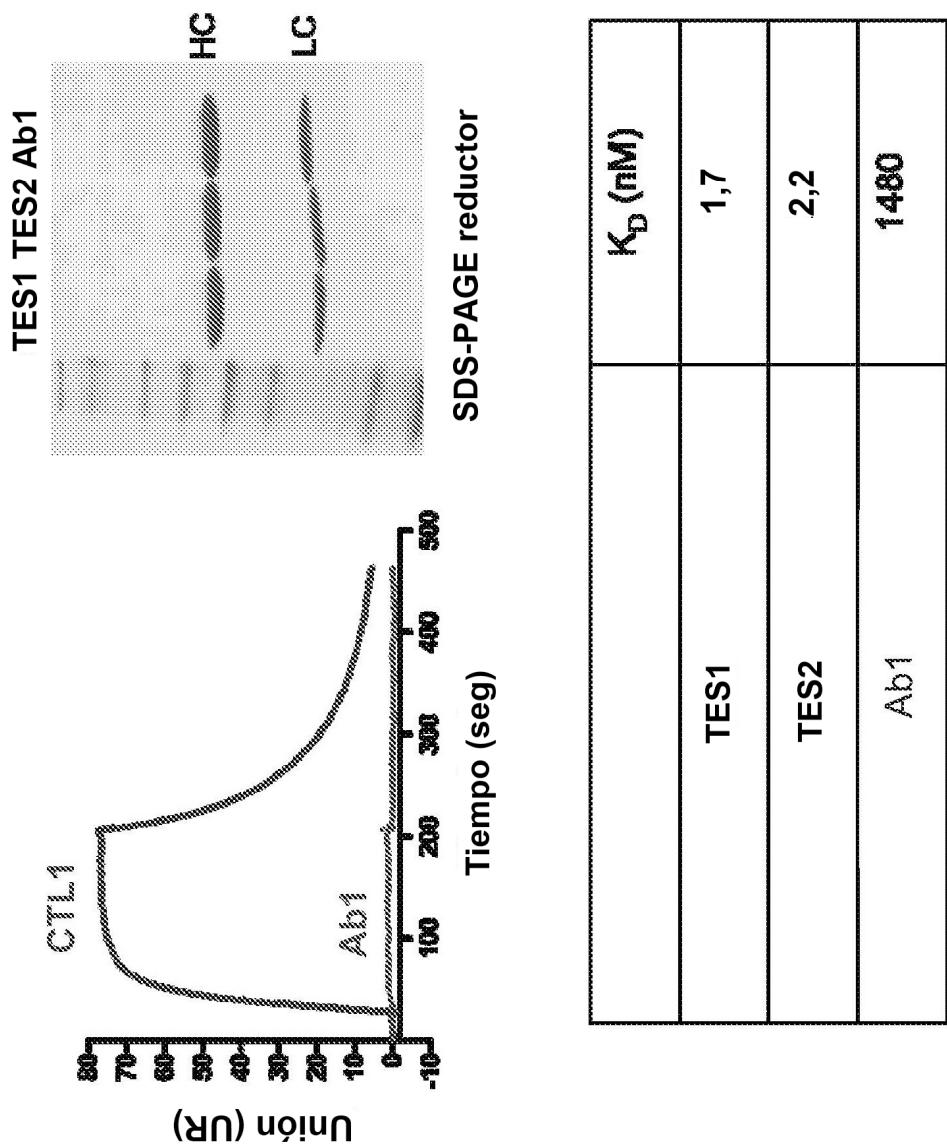


FIG. 18

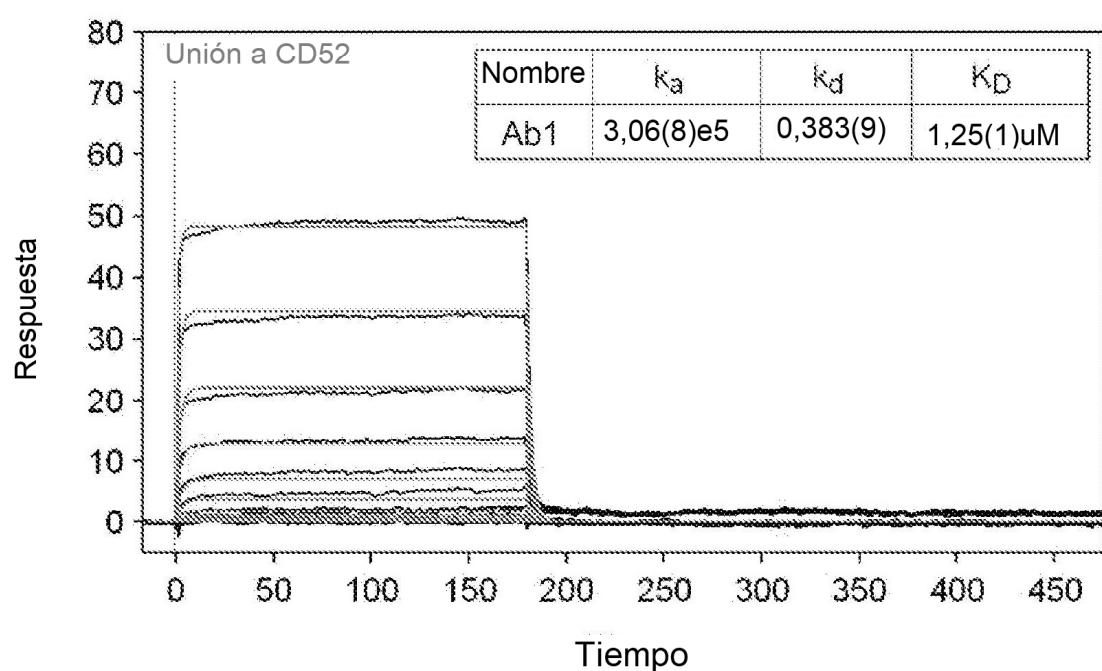
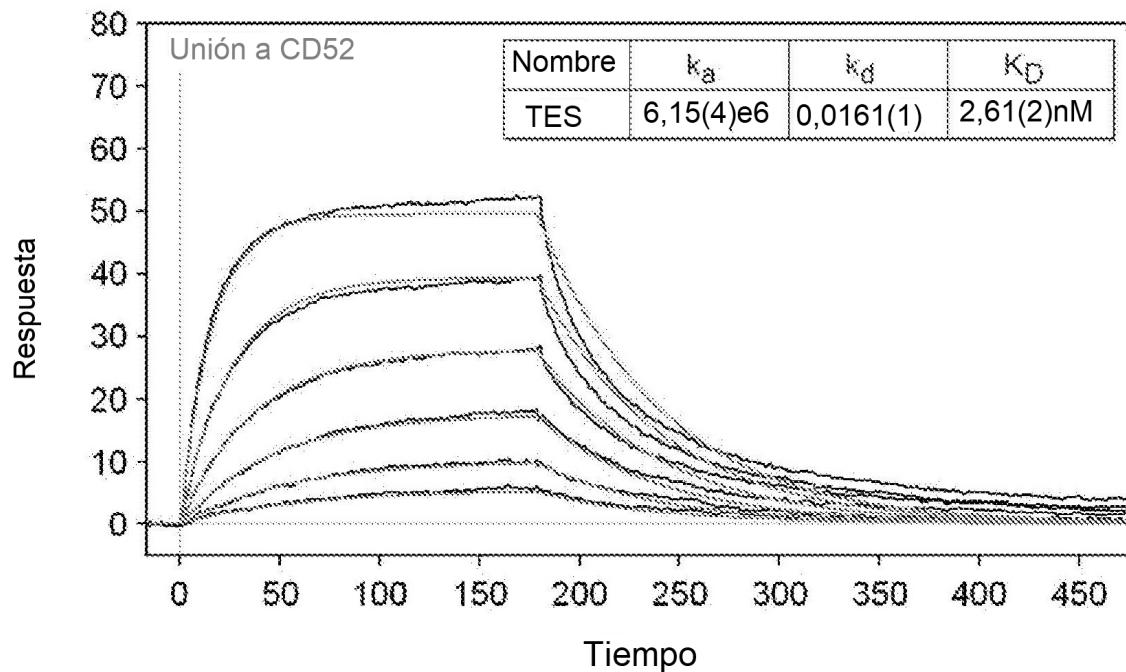


FIG. 19

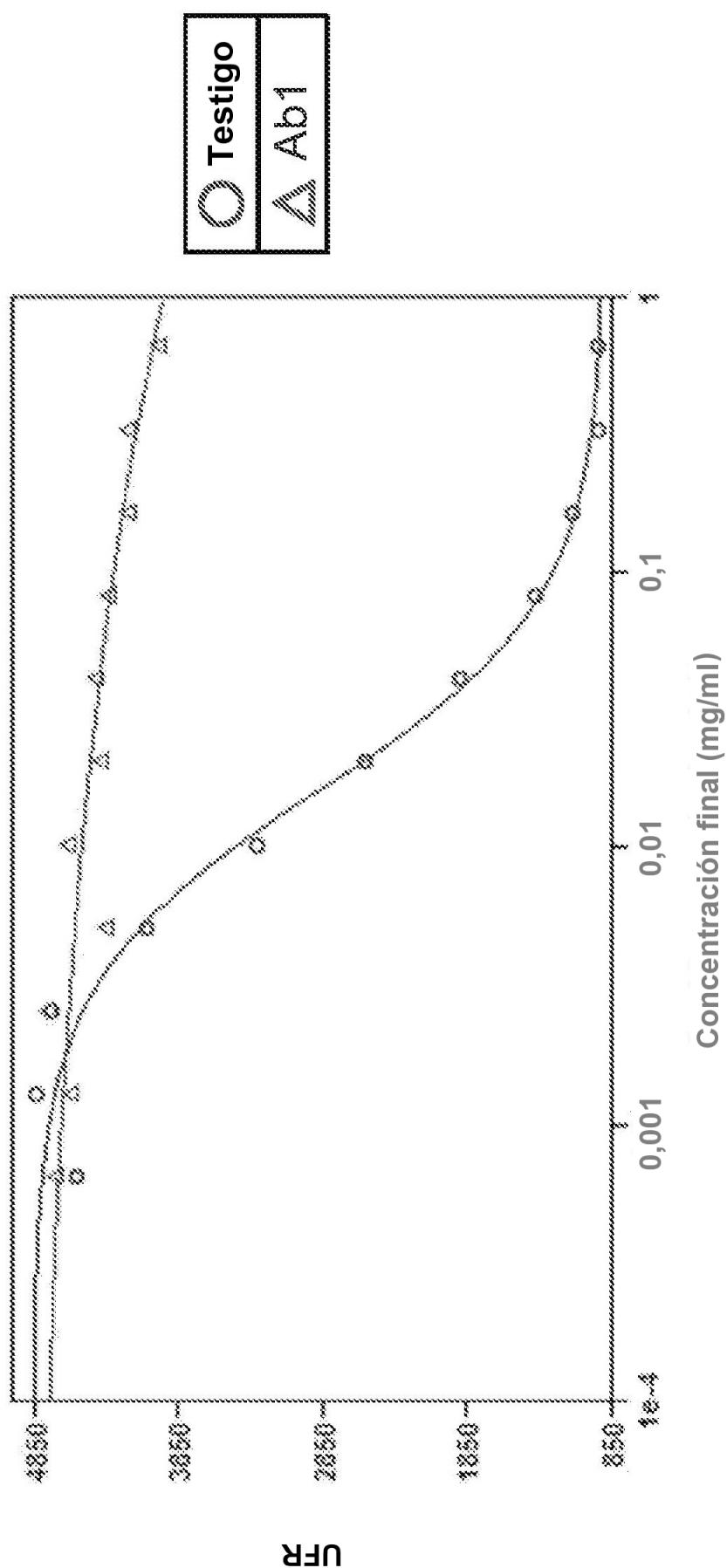


FIG. 20

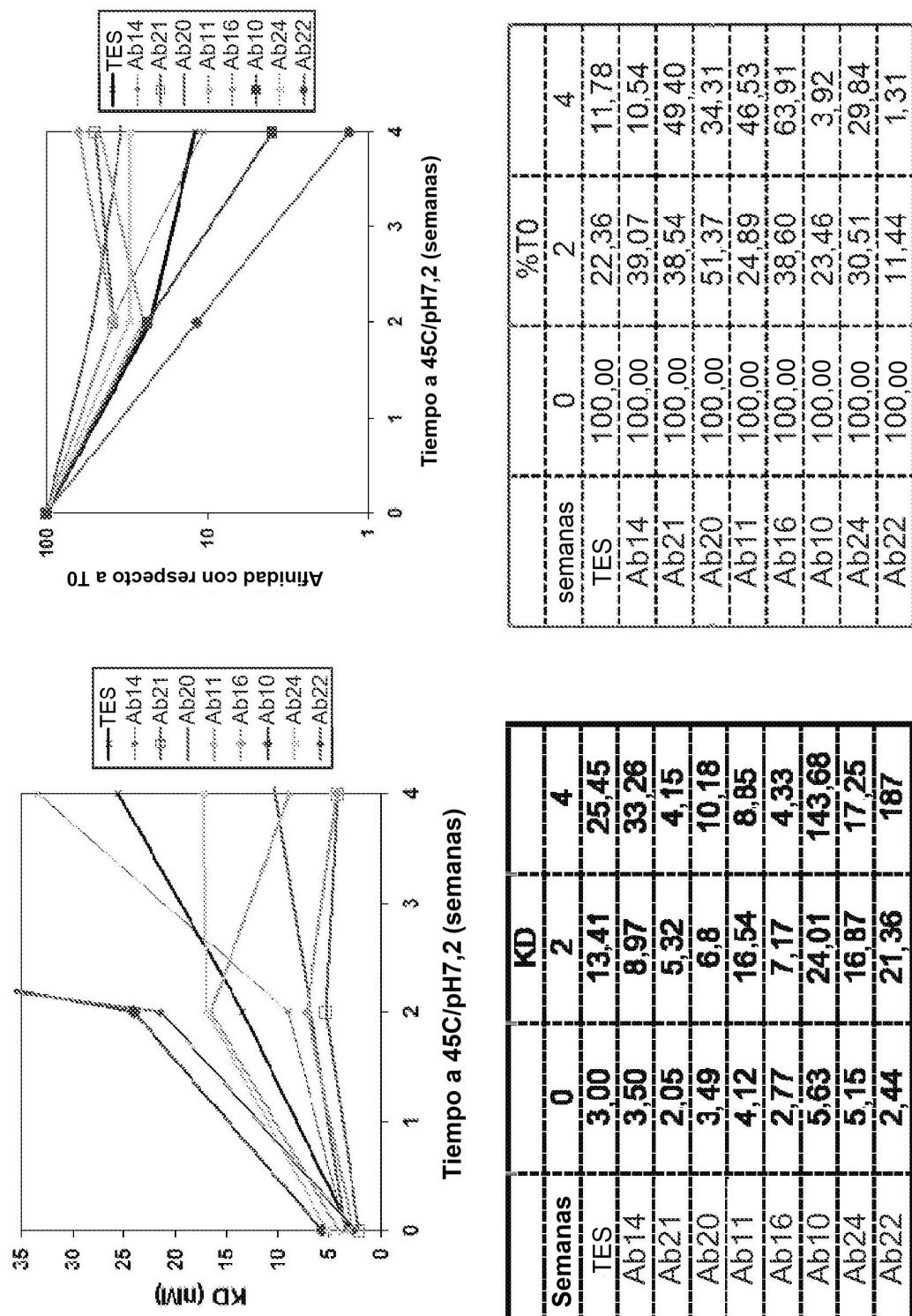


FIG. 21

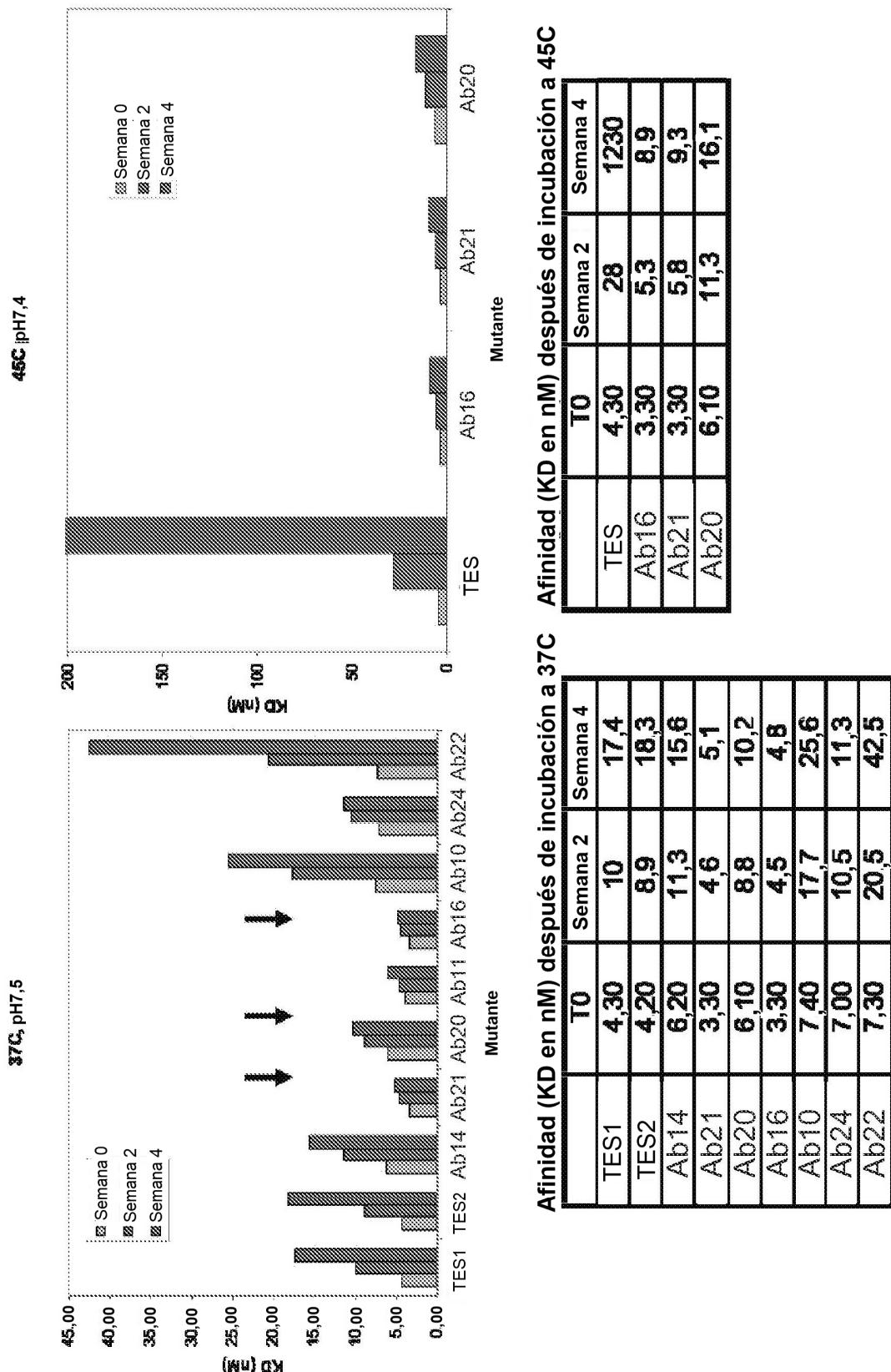


FIG. 22

