(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 920 140**

(51) Int. CI.:

A61K 39/00 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
C07K 16/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011 E 19156884 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2022 EP 3556396**

(54) Título: **Anticuerpos neutralizantes del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**

(30) Prioridad:

31.08.2010 US 37860410 P
27.09.2010 US 38694010 P
19.04.2011 US 201161476978 P
05.08.2011 US 201161515548 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.08.2022

(73) Titular/es:

THERACLONE SCIENCES, INC. (33.3%)
1124 Columbia Street, Suite 300
Seattle, WA 98104, US;
THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE (33.3%) y
INTERNATIONAL AIDS VACCINE INITIATIVE (33.3%)

(72) Inventor/es:

CHAN-HUI, PO-YING;
DOORES, KATHERINE;
HUBER, MICHAEL;
KAMINSKY, STEPHEN;
FREY, STEVEN;
OLSEN, OLE;
MITCHAM, JENNIFER;
MOYLE, MATTHEW;
PHOGAT, SANJAY K;
BURTON, DENNIS. R;
WALKER, LAURA MARJORIE;
POIGNARD, PASCAL RAYMOND GEORGES;
KOFF, WAYNE y
SIMEK-LEMOS, MELISSA DANIELLE, DE JEAN DE ST.MARCEL

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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 neutralizantes del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente solicitud se refiere en general a la terapia, diagnóstico y seguimiento de la inmunodeficiencia humana infección por el virus (VIH). La aplicación está más específicamente relacionada con los anticuerpos monoclonales neutralizantes humanos específicos para el VIH-1, como los anticuerpos monoclonales neutralizantes amplios y potentes específicos para el VIH-1 y su fabricación y uso. La neutralización amplia sugiere que los anticuerpos pueden neutralizar los aislados de VIH-1 de diferentes individuos. Tales anticuerpos son útiles en composiciones farmacéuticas para la prevención y el tratamiento del VIH, y para el diagnóstico y control de la infección por VIH y para el diseño de inmunógenos de vacunas contra el VIH. Más específicamente, sin embargo, la invención proporciona el anticuerpo monoclonal humano anti-VIH 4869_K15 (PGT-133), es decir, un anticuerpo monoclonal anti-VIH que comprende una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 435 y una secuencia de cadena ligera que comprende el secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 440.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El SIDA se notificó por primera vez en los Estados Unidos en 1981 y desde entonces se ha convertido en una importante epidemia mundial. El SIDA es causado por el virus de inmunodeficiencia humana o VIH. Al matar o dañar las células del sistema inmunitario del cuerpo, el VIH destruye progresivamente la capacidad del cuerpo para combatir infecciones y ciertos tipos de cáncer. Las personas diagnosticadas con SIDA pueden contraer enfermedades potencialmente mortales llamadas infecciones oportunistas. Estas infecciones son causadas por microbios como virus o bacterias que generalmente no enferman a las personas sanas. El VIH se transmite con mayor frecuencia a través de relaciones sexuales sin protección con una pareja infectada. El VIH también se transmite por contacto con sangre infectada.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (Barre-Sinoussi, F., et al, 1983, Science 220: 868-870; Gallo, R., et al, 1984, Science 224: 500-503). Actualmente hay 1,25 millones de personas en los EE.UU. Infectadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida inducida por el VIH, según un informe del Centro para el Control de Enfermedades. La epidemia está creciendo más rápidamente entre las poblaciones minoritarias y es una de las principales causas de muerte de hombres afroamericanos de entre 25 y 44 años. Según el SIDA, afecta a casi siete veces más afroamericanos y tres veces más hispanos que blancos. En los últimos años, un número creciente de mujeres y niños afroamericanos están siendo afectados por el VIH/SIDA. Con más de 40 millones de personas infectadas en todo el mundo, la actual pandemia mundial del VIH se encuentra entre los mayores flagelos de enfermedades infecciosas en la historia humana. WALKER L.M. et al divulgan dos anticuerpos anti-VIH ampliamente neutralizantes, denominados PG9 y PG16. R. PEJCHAL et al divulgan las secuencias de CDR3 de la cadena pesada de los anticuerpos PG9 y PG16,

Por tanto, existe una necesidad para la identificación eficiente y producción de anticuerpos neutralizantes eficaz contra múltiples clados y cepas del VIH, así como la dilucidación del objetivo y los determinantes antigénicos a los que tales anticuerpos se unen.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente solicitud proporciona un método para aislar anticuerpos monoclonales generalmente neutralizantes potentes contra el VIH. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se obtienen de un donante infectado con VIH seleccionado para la actividad neutralizante del VIH-1 en el plasma, y las células B de memoria se aíslan para cultivo in vitro. Los sobrenadantes de cultivo de células B pueden seleccionarse luego mediante un ensayo de neutralización primario en un formato de alto rendimiento, y los cultivos de células B que exhiben actividad neutralizante pueden seleccionarse para rescatar anticuerpos monoclonales. Se observa sorprendentemente que los anticuerpos neutralizantes obtenidos por este método no siempre exhiben la unión de gp120 o gp41 a niveles que se correlacionan con la actividad de neutralización. El método de la aplicación, por lo tanto, permite la identificación de nuevos anticuerpos con propiedades de neutralización de clado cruzado.

El anticuerpo monoclonal anti-VIH humano 4876_M06 (PGT-134) de la presente invención representa un miembro de una gran lista de anticuerpos monoclonales anti-VIH humanos estrechamente relacionados que incluyen 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489_I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134),

5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157) y 6881_N05 (PGT-158) y sus clones hermanos. Por ejemplo, un clon hermano ejemplar del anticuerpo 1443_C16 (PG16) (TCN-116) es el anticuerpo 1503 H05 (PG16) (TCN-119), el anticuerpo 1456 A12 (PG16) (TCN-117), el 1469 M23 (PG16) (TCN-118), el anticuerpo 1489_I13 (PG16) (TCN-120) o el anticuerpo 1480_I08 (PG16). Sin embargo, estos anticuerpos monoclonales humanos anti-VIH y sus clones hermanos representan una materia que no está cubierta por la invención reivindicada. Por el contrario, la presente invención se dirige específicamente al anticuerpo monoclonal anti-VIH humano 4876_M06 (PGT-134) que tiene una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 435 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 440.

A continuación, la solicitud también proporciona las secuencias de aminoácidos de las CDR de las cadenas pesada y ligera de los anticuerpos monoclonales anti-VIH humanos de la gras lista anterior y del anticuerpo de la presente invención, que, sin embargo, no están cubiertos por la invención reivindicada:

Específicamente, la solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener cadena con tres CDR que pueden comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de KYGMH (SEQ ID NO: 88), LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89) y EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95) y SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que pueden comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de GFTFHK (SEQ ID NO: 266), LISDDGMRKY (SEQ ID NO: 267) y EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95) y SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de KYGMH (SEQ ID NO: 88), LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89) y EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NGTRSDVGGDSDS (SE). 92), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95) y SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de GFTFHK (SEQ ID NO: 266), LISDDGMRKY (SEQ ID NO: 267) y EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NGTRSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 92), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95) y SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de KYGMH (SEQ ID NO: 88), LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89) y EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NGTSRDVGGDSVS: 93), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95) y SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de GFTFHK (SEQ ID NO: 266), LISDDGMRKY (SEQ ID NO: 267) y EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NGTSRDVGGFDSVS (SEQ ID. 93), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95) y SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR cwhich puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de KYGMH (SEQ ID NO: 88), LISDDGMRKYHSNSMWG (SEQ ID NO: 98) y EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NGTSSDVGGFDSVS (NGTSSDVGGFDSVS: 97), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95) y SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena

pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de SYAFT (SEQ ID NO: 104), MVTPIFGEAKYSQRFEG (SEQ ID NO: 105) y DRRAVPIATDNWLDP (SEQ ID NO: 9), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de RASQTINNYLN (SEQ ID NO: 107), GASNLQN (SEQ ID NO: 108) y QQSFSTPRT (SEQ ID NO: 42).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en Las secuencias de aminoácidos de GGTFSS (SEQ ID NO: 268), MVTPIFGEAK (SEQ ID NO: 269) y DRRAVPIATDNWLDP (SEQ ID NO: 9), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionado del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de RASQTINNYLN (SEQ ID NO: 107), GASNLQN (SEQ ID NO: 108) y QQSFSTPRT (SEQ ID NO: 42).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de SYAFS (SEQ ID NO: 110), MITPVFGETKYAPRFQG (SEQ ID NO: 111) y DRRVVPMATDNWLDP (SEQ ID NO: 8), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de RASQTIHTYLN (SEQ ID NO: 113), GASTLQS (SEQ ID NO: 114) y QQSYSTPRT (SEQ ID NO: 43).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de GGAFSS (SEQ ID NO: 270), MITPVFGETK (SEQ ID NO: 271), DRRVVPMATDNWLDP (SEQ ID NO: 8) y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de RASQTIHTYLN (SEQ ID NO: 113), GASTLQS (SEQ ID NO: 114) y QQSYSTPRT (SEQ ID NO: 43).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de DYYLH (SEQ ID NO: 116), LIDPENGEARYAEKFQG (SEQ ID NO: 117), GAVGADSGSWFDP (SEQ ID NO: 10) y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de SGSKLGDKYVS (SEQ ID NO: 120), ENDRRPS (SEQ ID NO: 121), QAWETTTTTFVF (SEQ ID NO: 44).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de GYSFID (SEQ ID NO: 102), LIDPENGEAR (SEQ ID NO: 103), GAVGADSGSWFDP (SEQ ID NO: 10) y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de SGSKLGDKYVS (SEQ ID NO: 120), ENDRRPS (SEQ ID NO: 121), QAWETTTTTFVF (SEQ ID NO: 44).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de RQGMH (SEQ ID NO: 123), FIKYDGSEKYHADSVWG (SEQ ID NO: 124) y EAGGPDYRNGYNYYDFYDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 7), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NGTSNDVGGYESV: 126), DVSKRPS (SEQ ID NO: 127) y KSLTSTRRRV (SEQ ID NO: 45).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de GFDFSR (SEQ ID NO: 118), FIKYDGSEKY (SEQ ID NO: 272) y EAGGPDYRNGYNYYDFYDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 7), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NGTSNDVGGYESVS: SEQ 126), DVSKRPS (SEQ ID NO: 127) y KSLTSTRRRV (SEQ ID NO: 45).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dichos anticuerpos pueden tener una cadena pesada con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de DSYWS (SEQ ID NO: 90), YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO: 265), TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 143) y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 150), NNQDRPS (SEQ ID NO: 151), HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 152).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de GASISD (SEQ ID NO: 144), YVHKSGDTN (SEQ ID NO: 145),

TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 143) y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 150), NNQDRPS (SEQ ID NO: 151), HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 152).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de DNYWS (SEQ ID NO: 261), YVHDSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 157), y TKHGRRIYGVVAFKEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 262), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de GEESLGSRSVI (SEQ ID NO: 162), NNNDRPS (SEQ ID NO: 163) y HIWDSRRPTNWV (SEQ ID NO: 164).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de GTLVRD (SEQ ID NO: 263), YVHDSGDTN (SEQ ID NO: 264) y TKHGRRIYGVVAFKEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 262), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en el secuencias de aminoácidos de GEESLGSRSVI (SEQ ID NO: 162), NNNDRPS (SEQ ID NO: 163) y HIWDSRRPTNWV (SEQ ID NO: 164).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de DAYWS (SEQ ID NO: 169), YVHHSGDTNYNPSLKR (SEQ ID NO: 170) y ALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDV (SEQ ID NO: 171) y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de GKESIGSRAVQ (SEQ ID NO: 178), NNQDRPA (SEQ ID NO: 179) y HIYDARGGTNWV (SEQ ID NO: 180).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de GASIND (SEQ ID NO: 172), YVHHSGDTN (SEQ ID NO: 173) y ALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDV (SEQ ID NO: 171), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de GKESIGSRAVQ (SEQ ID NO: 178), NNQDRPA (SEQ ID NO: 179) y HIYDARGGTNWV (SEQ ID NO: 180).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de ACTYFWG (SEQ ID NO: 185), SLSHCQSFWGSGWTFHNPSLKS (SEQ ID NO: 186) y FDGEVLVYNHWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 187) y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NGTATNFVS (SEQ ID NO: 194), GVDKRPP (SEQ ID NO: 195) y GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de GESTGACT (SEQ ID NO: 188), SLSHCQSFWGSGWTF (SEQ ID NO: 189) y FDGEVLVYNHWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 187) y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NGTATNFVS (SEQ ID NO: 194), GVDKRPP (SEQ ID NO: 195) y GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de ACDYFWG (SEQ ID NO: 201), GLSHCAGYYNTGWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 202) y FDGEVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 203), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de TGTSNRFVS (SEQ ID NO: 210), GVNKRPS (SEQ ID NO: 211) y SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de GDSTAACD (SEQ ID NO: 204), GLSHCAGYYNTGWTY (SEQ ID NO: 205) y FDGEVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 203), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de TGTSNRFVS (SEQ ID NO: 210), GVNKRPS (SEQ ID NO: 211) y SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de TGHYYWG (SEQ ID NO: 217), HIHYTTAVLHNPSLKS (SEQ ID NO: 218) y SGGDILYYYEWQKPHWFSP (SEQ ID NO: 219) y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NGTSSDIGGWNFVS (SEQ

ID NO: 226), EVNKRPS (SEQ ID NO: 227) y SSLFGRWDVV (SEQ ID NO: 228).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de GESINTGH (SEQ ID NO: 220), HIHYTTAVL (SEQ ID NO: 221) y SGGDILYYYEWQKPHWFSP (SEQ ID NO: 219) y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NGTSSDIGGWNFVS (SEQ ID NO: 226), EVNKRPS (SEQ ID NO: 227) y SSLFGRWDVV (SEQ ID NO: 228).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de GGEWGDKDYHWG (SEQ ID NO: 233), SIHWRGTTHYKESLRR (SEQ ID NO: 234) y HRHHDVFMLVPIAGWFDV (SEQ ID NO: 235), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de RASQNINKNLA (SEQ ID NO: 243), ETYSKIA (SEQ ID NO: 244) y QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que incluye una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de GDSIRGGEWGDKD (SEQ ID NO: 236), SIHWRGTTH (SEQ ID NO: 237) y HRHHDVFMLVPIAGWFDV (SEQ ID NO: 235), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de RASQNINKNLA (SEQ ID NO: 243), ETYSKIA (SEQ ID NO: 244) y QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de GTDWGENDFHYG (SEQ ID NO: 250), SIHWRGRTTHYKTSFRS (SEQ ID NO: 251), HKYHDIFRVVPVAGWFDP (SEQ ID NO: 252) y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de RASQNVKNNLA (SEQ ID NO: 259), DASSRAG (SEQ ID NO: 260), QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de GGSMRGTDWGEND (SEQ ID NO: 253), SIHWRGRTTH (SEQ ID NO: 254), HKYHDIFRVVPVAGWFDP (SEQ ID NO: 252) y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de RASQNVKNNLA (SEQ ID NO: 259), DASSRAG (SEQ ID NO: 260), QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de KYDVH (SEQ ID NO: 277), WMSHEGDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 278) y GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NOQ: SEQ ID NO: 286), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de GNTFSK (SEQ ID NO: 280), WMSHEGDKTE (SEQ ID NO: 281), GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de KYDVH (SEQ ID NO: 277), WISHERDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 293), GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de SSTQSLRHSNGANYLA:), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de GNTFSK (SEQ ID NO: 280), WISHERDKTE (SEQ ID NO: 294), GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279) y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de KYDVH (SEQ ID NO: 277), WMSHEGDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 278) y GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de TSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NOQ: SEQ ID NO: 303), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de GNTFSK (SEQ ID NO: 280), WMSHEGDKTE (SEQ ID NO: 281), GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de TSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 303), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de KYDVH (SEQ ID NO: 277), WMSHEGDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 278), GSKHRLRDYVLYDDYGLINQQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 308), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de TSTQSLRHSNGANYLA: SEQ ID NO: 303, LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de GNTFRK (SEQ ID NO: 309), WMSHEGDKTE (SEQ ID NO: 281) y GSKHRLRDYVLYDDYGLINQQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 308), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionado del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de TSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 303), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de RCNYFWG (SEQ ID NO: 320), SLSHCRSYYNTDWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 321) y FGGEVLVYRDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 322), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325), EVNKRPS (SEQ ID NO: 227) y SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de GDSTGRCN (SEQ ID NO: 323), SLSHCRSYYNTDWTY (SEQ ID NO: 324) y FGGEVLVYRDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 322), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325), EVNKRPS (SEQ ID NO: 227) y SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de ACNSFWG (SEQ ID NO: 326), SLSHCASYWNRGWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 335) y FGGEVLRYTDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 336), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325), (SEQ ID NO: 343) y (SEQ ID NO: 196).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de GDSTAACN (SEQ ID NO: 337), SLSHCASYWNRGWTY (SEQ ID NO: 338) y FGGEVLRYTDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 336), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325), DVNKRPS (SEQ ID NO: 343) y GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de TGHHYWG (SEQ ID NO: 348), HIHYNTAVLHNPALKS (SEQ ID NO: 349) y SGGDILYYIEWQKPHWFYP (SEQ ID NO: 350), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de SGTGSDIGSWNFVS (SEQ ID NO: 357), EVNRRRS (SEQ ID NO: 358) y SSLSGRWDIV (SEQ ID NO: 359).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de GDSINTGH (SEQ ID NO: 351), HIHYNTAVL (SEQ ID NO: 352) y SGGDILYYIEWQKPHWFYP (SEQ ID NO: 350), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de SGTGSDIGSWNFVS (SEQ ID NO: 357), EVNRRRS (SEQ ID NO: 358) y SSLSGRWDIV (SEQ ID NO: 359).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de GGEWGDSDYHWG (SEQ ID NO: 364), SIHWRGTTHYNAPFRG (SEQ ID NO: 365) y HKYHDIVMVVPIAGWFDP (SEQ ID NO: 366), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de RASQSVKNNLA (SEQ ID NO: 372), DTSSRAS (SEQ ID NO: 373) y QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de GGSIRGGEWGDSD (SEQ ID NO: 367), SIHWRGTTH (SEQ ID NO: 237) y HKYHDIVMVVPIAGWFDP (SEQ ID NO: 366), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de RASQSVKNNLA (SEQ ID NO: 372), DTSSRAS (SEQ ID NO: 373) y QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que pueden comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NHDVH (SEQ ID NO: 378), WMSHEGDKTGLAQKFQG (SEQ ID NO: 379), y GSKHRLRDYFLYNEYGPNYEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO: 380), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de KCSHSLQHSTGANYLA (SEQ ID NO: 387), LATHRAS (SEQ ID NO: 388) y MQGLHSPWT (SEQ ID NO: 389).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede tener una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las Secuencias de aminoácidos de GNSFSN (SEQ ID NO: 381), WMSHEGDKTG (SEQ ID NO: 382) y GSKHRLRDYFLYNEYGPNYEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO: 380), y una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de KCSHSLQHSTGANYLA (SEQ ID NO: 387), LATHRAS (SEQ ID NO: 388) y MQGLHSPWT (SEQ ID NO: 389).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede comprender una región CDR1 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de NYYWT (SEQ ID NO: 406); una región CDR2 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de YISDRETTTYNPSLNS (SEQ ID NO: 407); una región CDR3 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de ARRGQRIYGVVSFGEFFYYYYMDV (SEQ ID NO: 408); una región CDR1 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de GRQALGSRAVQ (SEQ ID NO: 415); una región CDR2 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de NNQDRPS (SEQ ID NO: 151); y una región CDR3 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de HMWDSRSGFSWS (SEQ ID NO: 416).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede comprender una región CDR1 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de GRFWS (SEQ ID NO: 421); una región CDR2 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de YFSDTDRSEYNPSLRS (SEQ ID NO: 422); una región CDR3 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de AQQGKRIYGIVSFGEFFYYYYMDA (SEQ ID NO: 423); una región CDR1 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de GERSRGSRAVQ (SEQ ID NO: 430); una región CDR2 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de NNQDRPA (SEQ ID NO: 179); y una región CDR3 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de HYWDSRSPISWI (SEQ ID NO: 431).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede comprender una región CDR1 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de GRFWS (SEQ ID NO: 421); una región CDR2 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de YFSDTDRSEYNPSLRS (SEQ ID NO: 422); una región CDR3 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de AQQGKRIYGIVSFGELFYYYYMDA (SEQ ID NO: 436); una región CDR1 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de GERSRGSRAVQ (SEQ ID NO: 430); una región CDR2 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de NNQDRPA (SEQ ID NO: 179); y una región CDR3 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de HYWDSRSPISWI (SEQ ID NO: 431).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede comprender una región CDR1 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de TGHHYWG (SEQ ID NO: 348); una región CDR2 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de HIHYNTAVLHNPALKS (SEQ ID NO: 349); una región CDR3 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SGGDILYYNEWQKPHWFYP (SEQ ID NO: 445); una región CDR1 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SGTASDIGSWNFVS (SEQ ID NO: 450); una región CDR2 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de EVNRRRS (SEQ ID NO: 358); y

una región CDR3 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SSLSGRWDIV (SEQ ID NO: 359).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede comprender una región CDR1 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de ACDYFWG (SEQ ID NO: 201); una región CDR2 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SLSHCAGYYNSGWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 455); una región CDR3 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de FGGDVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 456); una región CDR1 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de TGNINNFVS (SEQ ID NO: 458); una región CDR2 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de GVNKRPS (SEQ ID NO: 211); y una región CDR3 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de GSLAGNWDVV (SEQ ID NO: 459).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede comprender una región CDR1 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de GCDYFWG (SEQ ID NO: 464); una región CDR2 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de GLSHCAGYYNTGWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 202); una región CDR3 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de FDGEVLVYNDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 465); una región CDR1 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325); una región CDR2 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de GVNKRPS (SEQ ID NO: 211); y una región CDR3 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede comprender una región CDR1 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de KYPMY (SEQ ID NO: 475); una región CDR2 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de AISGDAWHVVYSNSVQG (SEQ ID NO: 476); una región CDR3 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de MFQESGPPRLDRWSGRNYYYYSGMDV (SEQ ID NO: 477); una región CDR1 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de KSSESLRQSNGKTSLY (SEQ ID NO: 484); una región CDR2 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de EVSNRFS (SEQ ID NO: 485); y una región CDR3 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede comprender una región CDR1 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de KYPMY (SEQ ID NO: 475); una región CDR2 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de AISADAWHVVYSGSVQG (SEQ ID NO: 491); una región CDR3 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de MFQESGPPRFDSWSGRNYYYYSGMDV (SEQ ID NO: 492); una región CDR1 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de KSSQSLRQSNGKTSLY (SEQ ID NO: 498); una región CDR2 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de EVSNRFS (SEQ ID NO: 485); y una región CDR3 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de (MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede comprender una región CDR1 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de KRHMH (SEQ ID NO: 503); una región CDR2 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de VISSDAIHVDYASSVRG (SEQ ID NO: 504); una región CDR3 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de DRDGYGPPQIQTWSGRYLHLYSGIDA (SEQ ID NO: 505); una región CDR1 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de KSSQSLRQSNGKTYLY (SEQ ID NO: 512); una región CDR2 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de EVSIRFS (SEQ ID NO: 513); y una región CDR3 V_L que puede comprender el amino ácido de secuencia de MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486).

la solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede comprender una región CDR1 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de KYPMY (SEQ ID NO: 475); una región CDR2 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de AISADAWHVDYAASVKD (SEQ ID NO: 518); una región CDR3 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de NIEEFSVPQFDSWSGRSYYHYFGMDV (SEQ ID NO: 519); una región CDR1 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SSSESLGRGDGRTYLH (SEQ ID NO: 526); una región CDR2 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de EVSTRFS (SEQ ID NO: 527); y una región CDR3 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de MQSRDFPIT (SEQ ID NO: 528).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede comprender una región CDR1 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de EYPMY (SEQ ID NO: 533); una región CDR2 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de AISADAWHVDYAGSVRG (SEQ ID NO: 534); una región CDR3 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de DGEEHKVPQLHSWSGRNLYHYTGFDV (SEQ ID NO: 535); una región CDR1 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de KSSQSVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 541); una región CDR2 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de EGSSRFS (SEQ ID NO: 542); y una región CDR3 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de LQTKDFPLT (SEQ ID NO: 543).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede comprender una región CDR1 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de QYPMY (SEQ ID NO: 548); una región CDR2 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de AISADAWHVDYPGSVRG (SEQ ID NO: 549); una región CDR3 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de DGEEHKVPQLHSWSGRNLYHYTGFDV (SEQ ID NO: 535); una región CDR1 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de KSSQTVRQSDGKTFLY (SEQ

ID NO: 555); una región CDR2 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de EGSNRFS (SEQ ID NO: 556); y una región CDR3 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de LQTKDFPLT (SEQ ID NO: 543).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede comprender una región CDR1 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de QYPMY (SEQ ID NO: 548); una región CDR2 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de AISADAWHVDYAGSVRG (SEQ ID NO: 534); una región CDR3 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de DGEEHEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDI (SEQ ID NO: 561); una región CDR1 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de KSSQSLRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 567); una región CDR2 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de EASNRFS (SEQ ID NO: 568); y una región CDR3 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de MQTKDFPLT (SEQ ID NO: 569).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo puede comprender una región CDR1 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de KYPMY (SEQ ID NO: 475); una región CDR2 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de AISADAWHVDYPGSVRG (SEQ ID NO: 549); una región CDR3 V_H que puede comprender la secuencia de aminoácidos de DGEEHEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDV (SEQ ID NO: 574); una región CDR1 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de KSSQSVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 541); una región CDR2 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de EASKRFS (SEQ ID NO: 580); y una región CDR3 V_L que puede comprender la secuencia de aminoácidos de MQTKDFPLT (SEQ ID NO: 569).

La solicitud también proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo tiene una cadena pesada con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de KYGMH (SEQ ID NO: 88), LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89), EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6), SYAFT (SEQ ID NO: 104), MVTPIFGEAKYSQRFEG (SEQ ID NO: 105), DRRAVPIATDNWLDP (SEQ ID NO: 9), SYAFS (SEQ: NO 110), MITPVFGETKYAPRFQG (SEQ ID NO: 111), DRRVVPMATDNWLDP (SEQ ID NO: 8), DYYLH (SEQ ID NO: 116), LIDPENGEARYAEKFQG (SEQ ID NO: 117), GAVGADSGSWFDP (SEQ ID NO: 10), RQGMH (SEQ ID NO: 123), FIKYDGSEKYHADSVWG (SEQ ID NO: 124), EAGGPDYRNGYNYYDFYDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 7), LISDDGMRKYHSNSMWG (SEQ ID NO: 98), DSYWS (SEQ ID NO: 90), YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO: 265), TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 143), DNYWS (SEQ ID NO: 261), YVHDSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 157), TKHGRRIYGVVAFKEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 262), DAYWS (SEQ ID NO: 169), YVHHSGDTNYNPSLKR (SEQ ID NO: 170), ALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDV (SEQ ID NO: 171), ACTYFWG (SEQ ID NO: 185), SLSHCQSFWGSGWTFHNPSLKS (SEQ ID NO: 186), FDHWLV: 187), ACDYFWG (SEQ ID NO: 201), GLSHCAGYYNTGWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 202), FDGEVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 203), TGHYYWG (SEQ ID NO: 217), HIHYTTAVLHNPSLK (SEQ ID NO: 219), GGEWGDKDYHWG (SEQ ID NO: 233), SIHWRGTTHYKESLRR (SEQ ID NO: 234), HRHHDVFMLVPIAGWFDV (SEQ ID NO: 235), GTDWGENDFHYG (SEQ ID NOT: 250), SIQ NOK: 251), HKYHDIFRVVPVAGWFDP (SEQ ID NO: 252), KYDVH (SEQ ID NO: 277), WMSHEGDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 278), GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279), WISHERDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 293), y GSKHRLRDYVLYDDYGLINQQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 308), en donde dicho anticuerpo se une y neutraliza el VIH-1. Opcionalmente, este anticuerpo tiene una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95), SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41), RASQTINNYLN (SEQ ID NO: 107), GASNLQN (SEQ ID NO: 108), QQSFSTPRT (SEQ ID NO: 42), RASQTIHTYLN (SEQ ID NO: 113), GASTLQS (SEQ ID NO: 114), QQSYSTPRT (SEQ ID NO: 43), SGSKLGDKYVS (SEQ ID NO: 120), ENDRRPS (SEQ ID NO: 121), QAWETTTTTFVF (SEQ ID NO: 44), NGTSNDVGGYESVS (SEQ ID NO: 126), DVSKRPS (SEQ ID NO: 126), DVSKRPS: 127), KSLTSTRRRV (SEQ ID NO: 45), NGTRSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 92), NGTSRDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 93), GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 150), NNQDRPS (SEQ ID NO: 151), HIWVV (SEQ ID NO: 152), GEESLGSRSVI (SEQ ID NO: 162), NNNDRPS (SEQ ID NO: 163), HIWDSRRPTNWV (SEQ ID NO: 164), GKESIGSRAVQ (SEQ ID NO: 178), NNQDRPA (SEQ ID NO: 179), HIYDARGGTNWV (SEQ ID NO: 180), NGTATNFVS (SEQ ID NO: 194), GVDKRPP (SEQ ID NO: 195), GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196), TGTSNR FVS (SEQ ID NO: 210), GVNKRPS (SEQ ID NO: 211), SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212), NGTSSDIGGWNFVS (SEQ ID NO: 226), EVNKRPS (SEQ ID NO: 227), SSLFGRWDVV (SEQ ID NO: 228), RASQNINKNLA (SEQ ID NO: 243), ETYSKIA (SEQ ID NO: 244), QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245), RASQNVKNNLA (SEQ ID NO: 259), DASSRAG (SEQ ID NO: 260), SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288), y TSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 303).

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo tiene una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95), SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41), RASQTINNYLN (SEQ ID NO: 107), GASNLQN (SEQ ID NO: 108), QQSFSTPRT (SEQ ID NO: 42), RASQTIHTYLN (SEQ ID NO: 113), GASTLQS (SEQ ID NO: 114), QQSYSTPRT (SEQ ID NO: 43), SGSKLGDKYVS (SEQ ID NO: 120), ENDRRPS (SEQ ID NO: 121), QAWETTTTTFVF (SEQ ID NO: 44), NGTSNDVGGYESS SEQ ID NO: 126), DVSKRPS (SEQ ID NO: 127), KSLTSTRRRV (SEQ ID NO: 45), NGTRSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 92), NGTSRDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 93), GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 150), NNQDRPS (SEQ ID NO: 151), HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 152), GEESLGSRSVI (SEQ ID NO: 162), NNNDRPS (SEQ ID NO: 163), HIWDSRRPTNWV (SEQ ID NO: 164), GKESIGSRAVQ (SEQ ID NO: 178), NNQDRPA (SEQ ID NO: 179),

HIYDARGGTNWV (SEQ ID NO: 180), NGTATNFVS (SEQ ID NO: 194), GV DKRPP (SEQ ID NO: 195), GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196), TGTSNRFVS (SEQ ID NO: 210), GVNKRPS (SEQ ID NO: 211), SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212), NGTSSDIGGWNFVS (SEQ ID NO: 226), EVNKRPS (SEQ ID NO: 227), SSLFGRWDVV (SEQ ID NO: 228), RASQNINKNLA (SEQ ID NO: 243), ETYSKIA (SEQ ID NO: 244), QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245), RASQNVKNNLA (SEQ ID NO: 259), DASSRAG (SEQ ID NO: 260), SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288) y TSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 303), en donde dicho anticuerpo se une y neutraliza el VIH-1.

La solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado, en donde dicho anticuerpo tiene una cadena pesada con tres CDR que puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las secuencias de aminoácidos de GFTFHK (SEQ ID NO: 266), LISDDGMRKY (SEQ ID NO: 267), y EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6), GGTFSS (SEQ ID NO: 268), MVTPIFGEAK (SEQ ID NO: 269), y DRRAVPIATDNWLDP (SEQ ID NOGA: (SEC. ID NO: 270), MITPVFGETK (SEQ ID NO: 271), DRRVVPMATDNWLDP (SEQ ID NO: 8), GYSFID (SEQ ID NO: 102), LIDPENGEAR (SEQ ID NO: 103), GAVGADSGSWFDP (SEQ ID NO: 10), GFDFSR (SEQ ID NO: 118), FIKYDGSEKY (SEQ ID NO: 272), y EAGGPDYRNGYNYYDFYDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 7), GASISD (SEQ ID NO: 144), YVHKSGDTN (SEQ ID NO: 145), TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 143), GTLVRD (SEQ ID NO: 263), YVHDSGDTN (SEQ ID NO: 264), TKHGRRIYGVVAFKEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 262), GASIND (SEQ ID NO: 172), YVHHSGDTN (SEQ ID NO: 173), ALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDV (SEQ ID NO: 171), GESTGACT (SEQ ID NO: 188), SLSHCQSFWGSGWTF (SEQ ID NO: 189), FDGEVLVYNHWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 187), GDSTAACD (SEQ ID NO: 204), GLSHCAGYYNTGWTY (SEQ ID NO: 205), FDGEVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 203), GESINTGH (SEQ ID NO: 220), HIHYTTAVL (SEQ ID NO: 221), SGGDILYYYEWQKPHWFSP (SEQ ID NO: 219), GDSIRGGEWGDKD (SEQ ID NO: 236), SIHWRGTTH (SEQ ID NO: 237), HRHHDVVHHQVV: 235), GGSMRGTDWGEND (SEQ ID NO: 253), SIHWRGRTTH (SEQ ID NO: 254), HKYHDIFRVVPVAGWFDP (SEQ ID NO: 252), GNTFSK (SEQ ID NO: 280), WMSHEGDKTE (SEQ ID NO: 281), GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279), WISHERDKTE (SEQ ID NO: 294), GNTFRK (SEQ ID NO: 309) y GSKHRLRDYVLYDDYGLINQQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 308), en donde dicho anticuerpo se une y neutraliza VIH-1. Opcionalmente, este anticuerpo tiene una cadena ligera con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos de NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95), SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41), RASQTINNYLN (SEQ ID NO: 107), GASNLQN (SEQ ID NO: 108), QQSFSTPRT (SEQ ID NO: 42), RASQTIHTYLN (SEQ ID NO: 113), GASTLQS (SEQ ID NO: 114), QQSYSTPRT (SEQ ID NO: 43), SGSKLGDKYVS (SEQ ID NO: 120), ENDRRPS (SEQ ID NO: 121), QAWETTTTTFVF (SEQ ID NO: 44), NGTSNDVGGYESVS (SEQ ID NO: 126), DVSKRPS (SEQ ID NO: 126), DVSKRPS(SEQ ID NO: 127), KSLTSTRRRV (SEQ ID NO: 45), NGTRSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 92), NGTSRDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 93), GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 150), NNQDRPS (SEQ ID NO: 151), HIWVV (SEQ ID NO: 152), GEESLGSRSVI (SEQ ID NO: 162), NNNDRPS (SEQ ID NO: 163), HIWDSRRPTNWV (SEQ ID NO: 164), GKESIGSRAVQ (SEQ ID NO: 178), NNQDRPA (SEQ ID NO: 179), HIYDARGGTNWV (SEQ ID NO: 180), NGTATNFVS (SEQ ID NO: 194), GVDKRPP (SEQ ID NO: 195), GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196), TGTSNRFVS (SEQ ID NO: 210), GVNKRPS (SEQ ID NO: 211), SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212), NGTSSDIGGWNFVS (SEQ ID NO: 226), EVNKRPS (SEQ ID NO: 227), SSLFGRWDVV (SEQ ID NO: 228), RASQNINKNLA (SEQ ID NO: 243), ETYSKIA (SEQ ID NO: 244), QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245), RASQNVKNNLA (SEQ ID NO: 259), DASSRAG (SEQ ID NO: 260), SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288), y TSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 303).

Además, la solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado o fragmento del mismo, en donde dicho anticuerpo comprende: (a) una región CDR1 V_H incluyendo la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88, 104, 110, 116, 123, 90, 261, 169, 185, 201, 217, 233, 250 o 277; (b) una región CDR2 V_H que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98, 89, 105, 111, 117, 124, 265, 157, 170, 186, 202, 218, 234, 251, 278 o 293; y (c) una región CDR3 V_H que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, 9, 8, 10, 7, 143, 262, 171, 187, 203, 219, 235, 252, 279 o 308; en donde dicho anticuerpo se une y neutraliza el VIH-1. Este anticuerpo puede incluir además: (a) una región CDR1 V_L que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, 92, 97, 94, 107, 113, 120, 126, 150, 162, 178, 194, 210, 226, 243, 259, 286 o 303; (b) una región CDR2 V_L que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95, 108, 114, 121, 127, 151, 163, 179, 195, 211, 227, 244, 260 o 287; y (c) una región CDR3 V_L incluyendo la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 41, 42, 43, 44, 45, 152, 164, 180, 196, 212, 228, 245, o 288.

Alternativamente, la solicitud proporciona un anticuerpo anti-VIH aislado o un fragmento del mismo, en donde dicho anticuerpo incluye: (a) una región V_H CDR1 que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 266, 268, 270, 201, 118, 144, 263, 172, 188, 204, 220, 236, 253, 280 o 309; (b) una región CDR2 V_H que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 267, 269, 271, 103, 272, 145, 264, 173, 189, 205, 221, 237, 254, 281 o 294; y (c) una región CDR3 V_H que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, 9, 8, 10, 7, 143, 262, 171, 187, 203, 219, 235, 252, 279 o 308; en donde dicho anticuerpo se une y neutraliza el VIH-1. Este anticuerpo puede incluir además: (a) una región CDR1 V_L que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, 92, 97, 94, 107, 113, 120, 126, 150, 162, 178, 194, 210, 226, 243, 259, 286 o 303; (b) una región CDR2 V_L que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95, 108, 114, 121, 127, 151, 163, 179, 195, 211, 227, 244, 260 o 287; y (c) una región CDR3 V_L incluyendo la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41, 42, 43, 44, 45, 152, 164, 180, 196, 212, 228, 245, o 288.

La solicitud proporciona además una gran lista de anticuerpos anti-VIH monoclonales completamente humanos aislados que incluyen las siguientes secuencias de aminoácidos seleccionados de (a)-(z), (aa)-(ab), and (ad)-(am), que, sin embargo, representan solamente ejemplos y no están cubiertos por la invención reivindicada: a) una secuencia de cadena pesada que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 y una secuencia de cadena ligera que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32, o b) una secuencia de cadena pesada que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33 y una secuencia de cadena ligera que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34, o c) una secuencia de cadena pesada que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 y una cadena ligera secuencia que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36, o d) una secuencia de cadena pesada que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 y una secuencia de cadena ligera que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38, o e) una secuencia de cadena pesada que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 y una secuencia de cadena ligera que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40, o f) una secuencia de cadena pesada que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140 y una secuencia de cadena ligera que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96, o g) una secuencia de cadena pesada que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 y una secuencia de cadena ligera que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51, o h) una secuencia de cadena pesada que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 y una secuencia de cadena ligera que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57, o i) una secuencia de cadena pesada que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60 y una secuencia de cadena ligera que incluye la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32, o j) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149, o k) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161, o l) una secuencia de cadena pesada que puede comprender una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177, o m) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 193, o n) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 200 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 209, o o) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 216 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 225, o p) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 232 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 242 o q) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 249 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 258 o r) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 276 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 285 o s) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 292 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 285 o t) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 298 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 302 o u) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 307 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 313 o v) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 319 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 330 o w) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 334 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 393 o x) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 347 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 356 o y) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 363 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 397 o z) una secuencia de cadena pesada que puede comprender el la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 401 y una cadena ligera se secuencia que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 386, o aa) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 405 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 414, o ab) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 420 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 429, o ac) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 435 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 440, o ad) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 444 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 449, o ae) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 454 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 584, o af) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 463 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 470, o ag) una secuencia de cadena pesada que puede

comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 474 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 483, o ah) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 490 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 497, o ai) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 502 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 511, o aj) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 517 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 525, o ak) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 540, o al) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 547 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 554, o am) una secuencia de cadena pesada que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 560 y una secuencia de cadena ligera que puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 566. Por el contrario, la presente invención se dirige específicamente al anticuerpo monoclonal anti-VIH humano 4876_M06 (PGT-134) que tiene una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 435 y una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 440.

La solicitud proporciona además una composición que incluye uno cualquiera de los anticuerpos anti-VIH aislados descritos en la presente memoria.

Opcionalmente, un anticuerpo monoclonal humano anti-VIH de la aplicación se aísla de una célula B de un donante humano infectado con VIH-1. En algunos aspectos, el anticuerpo es efectivo para neutralizar una pluralidad de diferentes clados de VIH. En algunos aspectos, el anticuerpo es eficaz para neutralizar una pluralidad de cepas diferentes dentro del mismo clado de VIH-1. En algunos aspectos, el anticuerpo neutralizante se une a las proteínas de envoltura de VIH gp120, o gp41 o proteína de envoltura en pseudoviriones de VIH-1 o expresadas en superficies celulares transfectadas o infectadas. En algunos aspectos, el anticuerpo neutralizante no se une a proteínas de envoltura recombinantes o monoméricas gp120, o gp41 o proteína de envoltura en pseudoviriones de VIH-1 o se expresa en superficies celulares transfectadas o infectadas, sino que se une a formas triméricas naturales de las proteínas Env de VIH-1.

La presente solicitud proporciona anticuerpos monoclonales humanos en donde los anticuerpos son potentes, ampliamente anticuerpo neutralizante (bNAb). En algunos aspectos, un anticuerpo ampliamente neutralizante se define como un bNAb que neutraliza las especies de VIH-1 que pertenecen a dos o más clados diferentes. En algunos aspectos, los diferentes clados se seleccionan del grupo que consiste en los clados A, B, C, D, E, AE, AG, G o F. En algunos aspectos, las cepas de VIH-1 de dos o más clados comprenden virus de clados no B.

En algunos aspectos, un anticuerpo ampliamente neutralizante se define como un bNAb que neutraliza al menos el 60% de los VIH-1 cepas enumeradas en las Tablas 18A-18F. En algunos aspectos, al menos el 70%, o al menos el 80%, o al menos el 90% de las cepas de VIH-1 enumeradas en las Tablas 18A-18F están neutralizadas.

En algunos aspectos, un anticuerpo ampliamente neutralizante potente se define como un bNAb que muestra una potencia de neutralización de al menos una pluralidad de especies de VIH-1 con un valor de CI50 de menos que 0,2 µg/mL. En algunos aspectos, la potencia de neutralización de la especie VIH-1 tiene un valor de CI50 menor que 0,15 µg/mL, o menor que 0,10 µg/mL, o menos que 0,05 µg/mL. Un anticuerpo potente, ampliamente neutralizante, también se define como un bNAb que muestra una potencia de neutralización de al menos una pluralidad de especies de VIH-1 con un valor de CI90 de menos de 2,0 µg/mL. En algunos aspectos, la potencia de neutralización de las especies VIH-1 tiene un valor CI90 de menos de 1,0 µg/mL, o menos de 0,5 µg/mL.

Los ejemplos de anticuerpos monoclonales de la solicitudque neutralizan el VIH-1 incluyen 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN- 118), 1489_I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869 -K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157) y 6881_N05 (PGT-158) descritos en la presente. La presente invención, sin embargo, proporciona específicamente al anticuerpo monoclonal anti-VIH humano 4876_M06 (PGT-134) que tiene una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 435 y una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 440.

Alternativamente, el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo que se une al mismo epítopo que 1443_C16

(PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489 _I13 (PG16) (TCN- 120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT- 124), 4869-K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157), o 6881_N05 (PGT-158). Específicamente, los anticuerpos monoclonales PG9 y PG16 son anticuerpos neutralizantes amplios y potentes. Los anticuerpos se denominan en este documento respectivamente anticuerpos contra el VIH. La presente invención, sin embargo, se refiere específicamente a un anticuerpo que se une al mismo epítopo que 4876_M06 (PGT-134).

La solicitud proporciona un número de anticuerpos monoclonales humanos aislados, en donde cada uno de dichos monoclonal se une el anticuerpo a VIH-1 células infectadas o transfectadas; y se une al virus VIH-1. Se proporciona un anticuerpo neutralizante que tiene potencia para neutralizar el VIH-1, o un fragmento del mismo. En algunos aspectos, un anticuerpo neutralizante de la aplicación exhibe un índice de neutralización más alto y/o una mayor afinidad por unirse a las proteínas de envoltura gp120 o gp41 que los mAbs anti-VIH conocidos en la técnica, como el mAb b12. (Burton DR y col., Science Vol. 266. Nº 5187, págs. 1024 - 1027). Los anticuerpos monoclonales ejemplares 1496_C09 (PG9), 1443_C16 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14) y 1495_C14 (PGC14) exhiben unión a la glicoproteína de la envoltura gp120, pero no gp41, en un ensayo ELISA, sin embargo, la unión a gp120 no siempre se correlacionan con la actividad de neutralización contra cepas específicas de VIH-1. En algunos aspectos, los anticuerpos monoclonales, por Ejemplo 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9), muestran actividad de unión a gp120 nula o débil contra una cepa particular, pero se unen al trímero de VIH-1 en la superficie celular y/o virión transfectados o infectados y exhiben una amplia y potente actividad de neutralización contra esa cepa de VIH-1.

En un aspecto de la presente solicitud que, sin embargo, no representa una realización de la invención reivindicada, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal que puede comprender uno o más polipéptidos seleccionados del grupo que consiste de 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489_I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157) y 6881_N05 (PGT-158); que puede comprender una cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en la cadena pesada de 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489_I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157) y 6881_N05 (PGT-158); que puede comprender una cadena pesada que puede comprender una CDR seleccionada del grupo que consiste en las CDR de la cadena pesada de 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489 _I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6 808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157) y 6881_N05 (PGT-158); que puede comprender una cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en la cadena ligera de 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489_I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06

(PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157) y 6881_N05 (PGT-158); que puede comprender una cadena ligera que puede comprender una CDR seleccionada del grupo que consiste en las CDR de la cadena ligera de 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489 _I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT- 131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157) y 6881_N05 (PGT-158). Sin embargo, la presente invención se refiere específicamente al anticuerpo monoclonal anti-VIH humano 4876_M06 (PGT-134) que tiene una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 435 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 440. En otro aspecto de la presente solicitud, que, sin embargo, no representa una realización de la invención reivindicada, la solicitud se refiere a un anticuerpo o un fragmento del mismo, como fragmentos Fab, Fab', F(ab')2 y Fv que se unen a un epítopo o polipéptido inmunogénico capaz de unirse a un anticuerpo seleccionado de 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489 _I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145 _B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT-128), 5147 _N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT-133), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157), y 6881_N05 (PGT-158). La presente invención, sin embargo, se refiere específicamente a un anticuerpo o un fragmento del mismo, como los fragmentos Fab, Fab', F(ab')2 y Fv que se une a un epítopo o polipéptido inmunogénico capaz de unirse al anticuerpo 4876_M06 (PGT- 134).

La solicitud también se refiere a polipéptidos inmunogénicos que codifican dichos epítopos.

También se proporcionan moléculas de ácido nucleico que codifican tales anticuerpos, y vectores y células que llevan tales ácidos nucleicos. Más específicamente, la presente invención se refiere a una molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo 4876_M06 (PGT- 134), y a vectores y células que llevan dicha molécula de ácido nucleico. La aplicación se refiere a una composición farmacéutica que puede comprender al menos un anticuerpo o fragmento como se menciona en este documento, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo 4876_M06 (PGT-134) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Cualquier referencia a un método de tratamiento practicado en el cuerpo humano o animal debe interpretarse como los compuestos y composiciones de la invención para su uso en el tratamiento.

La solicitud se refiere a un método de inmunización, prevenir o inhibir la infección por VIH o una enfermedad relacionada con el VIH que puede comprender los pasos de identificar a un paciente en necesidad de tal tratamiento y administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una anticuerpo monoclonal como se menciona aquí.

En un aspecto adicional los anticuerpos del VIH de acuerdo con la aplicación están vinculados a un agente terapéutico o una etiqueta detectable.

Además, la solicitud proporciona métodos para estimular una respuesta inmune, tratar, prevenir o aliviar un síntoma de una infección viral del VIH mediante la administración de un anticuerpo del VIH a un sujeto

En otro aspecto, la solicitud proporciona métodos para administrar el anticuerpo de VIH de la aplicación a un sujeto antes de, y/o después de la exposición a un virus VIH. Por ejemplo, el anticuerpo del VIH de la aplicación se usa para tratar o prevenir la infección por el VIH. El anticuerpo del VIH se administra a una dosis suficiente para promover la eliminación viral o eliminar las células infectadas por el VIH.

También se incluye en la solicitud un método para determinar la presencia de una infección por el virus del VIH en un paciente, poniendo en contacto una muestra biológica obtenida del paciente con un anticuerpo VIH; detectar una cantidad del anticuerpo que se une a la muestra biológica; y comparar la cantidad de anticuerpo que se une a la

muestra biológica con un valor de control.

La solicitud proporciona además un kit de diagnóstico que puede comprender un anticuerpo monoclonal VIH.

La solicitud se refiere a un anticuerpo ampliamente neutralizante (bNAb) en donde los neutraliza al menos un anticuerpo miembro de cada clado con una mayor potencia que la de la b12 bNAbs, 2G12, 2F5 y 4E10, respectivamente.

La solicitud se refiere a un anticuerpo ampliamente neutralizante (bNAb) en donde se une el anticuerpo o no se unen proteínas monoméricas gp120 o gp41 del gen env de VIH-1. El anticuerpo se une con mayor afinidad a las formas triméricas del Env de VIH-1 expresadas en una superficie celular que a la gp120 monomérica o la gp140 trimerizada artificialmente. En algunos aspectos, el anticuerpo se une con alta afinidad a los trímeros gp160 de VIH-1 sin cortar en una superficie celular.

La solicitud se refiere a un anticuerpo ampliamente neutralizante (bNAb) en donde se une el anticuerpo a un epítopo dentro de la variable de bucle de gp120, en donde el epítopo puede comprender las regiones conservadas de V2 y V3 bucles de gp120, en donde el epítopo pueden comprender sitio de N-glicosilación en el residuo Asn-160 dentro del bucle V2 de gp120, en donde el anticuerpo se une a un epítopo presentado por un pico trimérico de gp120 en una superficie celular, en donde el epítopo no se presenta cuando gp120 se trimeriza artificialmente. En algunos aspectos, el anticuerpo no neutraliza el VIH-1 en ausencia del sitio de N-glicosilación en el residuo Asn-160 dentro del bucle V2 de gp120.

En otro aspecto la presente solicitud que, sin embargo, no representa una realización del invención reivindicada, la solicitud se refiere a un anticuerpo ampliamente neutralizante (bNAb) seleccionado del grupo que consiste en PG16 y PG9. Además, la solicitud se refiere a un anticuerpo ampliamente neutralizante (bNAb) seleccionado del grupo que consiste en 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489 _I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145 _B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT-133), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_117 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157), y 6881_N05 (PGT-158). Por el contrario, la presente invención se refiere específicamente al anticuerpo 4876_M06 (PGT-134)

La solicitud se refiere a un antígeno o un polipéptido inmunogénico, o una vacuna que puede comprender tal antígeno o polipéptido inmunogénico, para producir un anticuerpo ampliamente neutralizante (bNAb) por una respuesta inmune, el antígeno que puede comprender un epítopo dentro de la variable bucle de gp120 según la aplicación.

La solicitud se refiere al método para la inmunización pasiva o activa de un individuo contra una pluralidad de especies de VIH-1 a través de uno o más clados, el método que puede comprender: proporcionar un anticuerpo ampliamente neutralizante (bNAb) en donde el bNAb neutraliza el VIH-1 especie que pertenece a dos o más clados, y además en donde la potencia de neutralización de al menos un miembro de cada clado está determinada por un valor de CI50 de menos de 0,005 µg/ml. En algunos aspectos de la presente solicitud, el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en PG9 y PG16. En otro aspecto de la presente solicitud que, sin embargo, no representa una realización de la invención reivindicada, el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489 _I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT- 128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT- 124), 4869-K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157), un d 6881_N05 (PGT-158). Según la presente invención, el anticuerpo es 4876_M06 (PGT- 134).

De acuerdo con la presente descripción, el anticuerpo es producido por la inmunización activa con un antígeno que puede comprender un epítope dentro de la variable de bucle de gp120, en donde el epítopo puede comprender las regiones conservadas de bucles V2 y V3 de gp120 o, en donde el epítopo puede comprender un sitio de N-glicosilación en el residuo Asn-160 dentro del bucle V2 de gp120. En algunos aspectos, el epítopo se presenta mediante una espiga trimérica de gp120 en una superficie celular, y el epítopo no se presenta cuando gp120 es

monomérico o trimerizado artificialmente.

La solicitud proporciona un método para obtener un anticuerpo monoclonal humano ampliamente neutralizante, el método incluye: (a) cribar cultivos de células B de memoria de una muestra de PBMC donante para una amplia actividad de neutralización contra una pluralidad de especies de VIH-1; (b) clonar una célula B de memoria que exhibe una amplia actividad de neutralización; y luego (c) rescatar el anticuerpo monoclonal del cultivo de células B de memoria clonal que exhibe una amplia actividad de neutralización. En un aspecto, la etapa de selección puede incluir la detección de transfectantes policlonales para la actividad de neutralización antes del paso de clonación de la transfección monoclonal. En este aspecto, la etapa de selección se repite opcionalmente después de la transfección monoclonal. Finalmente, en este aspecto, la secuencia de ADN del anticuerpo monoclonal se determina como parte del paso de rescate. Los ejemplos de anticuerpos que se generan pero que no forman parte de la invención incluyen, 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489_I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT- 128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137)), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT- 133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153)), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157) y 6881_N05 (PGT-158). Por el contrario, la presente invención se refiere al anticuerpo 4876_M06 (PGT-134).

Alternativamente, o además, el paso de selección incluye la determinación de secuencias de genes variables a partir de pocillos de células B seleccionados mediante secuenciación profunda, que opcionalmente es seguida por la alineación de secuencia para agrupar anticuerpos relacionados. En este aspecto alternativo, después del paso de selección, se realiza una transfección monoclonal como parte del paso de clonación. Posteriormente, en este aspecto alternativo, los transfectantes monoclonales se seleccionan para la actividad de neutralización contra un virus VIH de uno o más clados. Los anticuerpos ejemplares que se generan usando este aspecto, pero que no forman parte de la invención reivindicada, incluyen, 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN- 118), 1489 _I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN- 109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157) y 6881_N05 (PGT-158). Por el contrario, la presente invención se refiere al anticuerpo 4876_M06 (PGT-134).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1A es un diagrama de árbol esquemático de secuencias de región variable alineadas con Clustal W de cadenas pesadas de los anticuerpos monoclonales.

La Figura 1B es un diagrama de árbol esquemático de secuencias de región variable alineadas con Clustal W de cadenas ligeras de los anticuerpos monoclonales.

La Figura 2 es un diagrama de flujo del proceso para el aislamiento de anticuerpos monoclonales según la invención.

La Figura 3A es un diagrama esquemático que resume los resultados de la detección para la neutralización y los ensayos de unión de la proteína VIH-env (gp120 y gp41) de los cuales se seleccionaron cultivos de células B para el rescate de anticuerpos y los anticuerpos monoclonales 1496_C09 (PG9), 1443_C16 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14) y 1495_C14 (PGC14) se derivaron. Se usó un valor de índice de neutralización 0f 1,5 como punto de corte.

La Figura 3B es un diagrama esquemático que resume la actividad neutralizante y las actividades de unión a la proteína VIH-env (gp120 y gp41) de los anticuerpos monoclonales 1496_C09 (PG9), 1443_C16 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14) y 1495_C14 (PGC14) según lo determinado por ensayos ELISA entre los sobrenadantes de células B usando un valor de corte del índice de neutralización de 2,0. El índice de neutralización se expresó como la proporción de unidades de luminiscencia relativa normalizadas (RLU) de SIVmac239 con respecto a la cepa viral de prueba derivada del mismo sobrenadante de cultivo de células B de prueba. Los valores de corte utilizados para distinguir los golpes neutralizantes se determinaron mediante el índice de neutralización de un gran número de pocillos de control negativo que contenían sobrenadantes de cultivo de células B derivados de donantes sanos.

La Figura 4 es una serie de gráficos que representan la actividad de neutralización de los anticuerpos monoclonales (PG16) y 1496_C09 (PG9) contra pseudovirus adicionales no incluidos en las Tablas 17A y 17B.

La Figura 5 es un gráfico que representa las curvas de respuesta a la dosis de 1456_P20 (PG20), 1495_C14 (PGC14) y 1460_G14 (PGG14) que se unen a gp120 recombinante en ELISA en comparación para controlar anti-gp120 (b12). Los datos se presentan como valores de DO promedio de pocillos ELISA triplicados obtenidos en la misma placa.

La Figura 6 es una serie de gráficos que representan los resultados de los ensayos de unión ELISA de anticuerpos monoclonales (PG16) y 1496_C09 (PG9) a VIH-1 YU2 gp140, JR-CSFgp120, péptido de regiones externas proximales a la membrana (MPER) de polipéptido gp41 y V3.

La Figura 7 es un gráfico que representa los resultados de un ensayo de unión que usa los anticuerpos monoclonales (PG16) y 1496_C09 (PG9) contra VIH-1 YU2 gp160 expresados en la superficie celular en presencia y ausencia de CD4 soluble (sCD4).

La Figura 8 es un gráfico que representa los resultados de un ensayo de unión que usa los anticuerpos monoclonales (PG16) y 1496_C09 (PG9) contra células transfectadas con gp160 VIH-1.

La Figura 9 es una serie de gráficos que representan los resultados de un ensayo de captura. Los datos describen la captura de pseudovirus JRCSF de entrada competente de anticuerpos monoclonales neutralizantes (PG16) y 1496_C09 (PG9) de una manera dependiente de la dosis.

La Figura 10A es un gráfico que representa los resultados de un ensayo de unión competitiva utilizando anticuerpos monoclonales sCD4, PG16 y PG9, en donde los anticuerpos reivindicados compiten por la unión del anticuerpo monoclonal (PG16) al pseudovirus pero controlan los anticuerpos b12, 2G12, 2F5 y 4E10 do no se une competitivamente al pseudovirus.

La Figura 10B es un gráfico que representa los resultados de un ensayo de unión competitiva utilizando anticuerpos monoclonales sCD4, PG16 y PG9, en donde los anticuerpos reivindicados compiten por la unión del anticuerpo monoclonal 1496_C09 (PG9) al pseudovirus pero controlan los anticuerpos b12, 2G12, 2F5 y 4E10 do no se une competitivamente al pseudovirus.

La Figura 11A es una serie de gráficos que representan los resultados de un ensayo de unión usando PG9 y PG16. Los datos muestran que PG9 y PG16 se unen a construcciones gp120 monoméricas y gp140 trimerizadas artificialmente según lo determinado por ELISA. Se usó IgG b12 como control para los ensayos ELISA.

La Figura 11B es una serie de gráficos que representan los resultados de un ensayo de unión usando PG9 y PG16. Los datos muestran que PG9 y PG16 se unen a Env expresados en la superficie de las células 293T según lo determinado por citometría de flujo. El bNAb b12 y el anticuerpo no neutralizante b6 se incluyen en los ensayos de unión a la superficie celular para mostrar los porcentajes esperados de Env escindido y no escindido expresados en la superficie celular.

La Figura 12 es una serie de gráficos que representan los resultados de un ensayo de unión que usa PG9 y PG16 y trímeros de VIH-1YU2 defectuosos en la escisión. PG9 y PG16 se unen con alta afinidad a los trímeros de VIH-1YU2 defectuosos de escisión según lo determinado por citometría de flujo. Las curvas de unión se generaron trazando el MFI de la unión al antígeno en función de la concentración de anticuerpos.

La Figura 13A-E es una serie de gráficos que representan el mapeo de los epítopos PG9 y PG16. El anticuerpo de la competencia se indica en la parte superior de cada gráfico. Se incluye 2G12 para controlar la expresión de Env en la superficie celular. A: PG9 y PG16 compiten entre sí por la unión de Env a la superficie celular y ninguno de los anticuerpos compite con el anticuerpo b12 CD4bs por la unión a Env. B: la ligadura de Env de la superficie celular con sCD4 disminuye la unión de PG9 y PG16. Se incluye 2G12 para controlar el desprendimiento de gp120 inducido por CD4. C: sCD4 inhibe la unión de PG9 a gp140YU-2 trimerizada artificialmente según lo determinado por ELISA. D: PG9 compite con 10/76b (anti-V2), F425/b4e8 (anti-V3) y X5 (CD4i) por la unión de gp120 en ensayos ELISA de competición. E: PG9 y PG16 no se unen a variantes de VIH-1JR-CSF eliminadas en bucle variable expresadas en la superficie de las células 293T.

La Figura 14 es una serie de gráficos que representan los resultados de los ensayos ELISA de competición utilizando el anticuerpo monoclonal PG9.

La Figura 15 es un gráfico que representa la unión de anticuerpos monoclonales, PG9 o PG16, a Env de VIH-1JR-FLΔCT E168K expresado en la superficie de las células 293T según lo determinado por citometría de flujo.

La Figura 16 es un gráfico que representa la unión del anticuerpo monoclonal PG9 a la gp120 desglicosilada.

La Figura 17 es una serie de gráficos que representan la actividad de neutralización de PG9 y PG16 contra VIH-1SF162 y VIH-1SF162 K160N, que se determinó usando un ensayo de informe de replicación de luciferasa de una sola ronda del virus pseudotipado.

La Figura 18 es una serie de gráficos que representan la unión de PG9 y PG16 a trímeros mixtos. Las sustituciones de alanina en las posiciones 160 y 299 se introdujeron en Env VIH-1YU2 para abolir la unión de PG9 y PG16. También se introdujo una sustitución de alanina en la posición 295 en la misma construcción para anular la unión de 2G12. La cotransfección de células 293T con WT y plásmidos mutantes en una proporción 1:2 dio como resultado la expresión de 29% de homotrímeros mutantes, 44% de heterotrímeros con dos subunidades mutantes, 23% de heterotrímeros con una subunidad mutante y 4% de homotrímeros de tipo silvestre.

La Figura 19 es una serie de representaciones gráficas del número de diferencias de nucleótidos o aminoácidos en las secuencias de cadena pesada de 1443 clones hermanos C16 (PG16) entre sí. Tenga en cuenta que la diferencia de un solo nucleótido de 1408 108 se traduce en una secuencia de proteína idéntica de 1443 C16. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera 1408 108 es idéntica a la secuencia de

nucleótidos de la cadena ligera de 1443 C16.

La Figura 20A es un diagrama de árbol que ilustra la correlación de la cadena pesada de los clones hermanos 1443 C16 con la cadena pesada de 1496 C09 a nivel de nucleótidos.

La Figura 20B es un diagrama de árbol que ilustra la correlación de la cadena ligera de 1443 clones hermanos C16 con la cadena ligera de 1496 C09 a nivel de nucleótidos.

La Figura 21A es un diagrama de árbol que ilustra la correlación de la cadena pesada de 1443 clones hermanos C16 con la cadena pesada de 1496 C09 a nivel de proteína.

La Figura 21B es un diagrama de árbol que ilustra la correlación de la cadena ligera de 1443 clones hermanos C16 con la cadena ligera de 1496 C09 a nivel de proteína.

La Figura 22 es un diagrama de Venn que representa los virus utilizados en la detección primaria de neutralización del VIH (JR-CSF, MGRMC-26, 92BR020, 94UG103, 93IN905, 92TH021) y el número de anticuerpos neutralizantes identificados utilizando estos virus solos, o en las combinaciones demostradas. Se muestran los resultados de la detección de anticuerpos aislados de cultivos de células B establecidos a partir de cuatro donantes humanos (nº 517, 039, 196 y 584).

La Figura 23 es un diagrama de árbol que ilustra las relaciones entre las secuencias de genes variables de la cadena pesada de los anticuerpos PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-125, PGT-126, PGT-130, PGT-135 y PGT-136. Barra de escala = 0,03. Un valor de cero demuestra que dos clones de células B separados produjeron un anticuerpo idéntico. Los anticuerpos están menos relacionados a medida que aumentan los valores proporcionados.

La Figura 24 es un diagrama de árbol que ilustra las relaciones entre las secuencias de genes variables de la cadena ligera de los anticuerpos PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-125, PGT-126, PGT-130, PGT-135 y PGT-136. Barra de escala = 0,04. Un valor de cero demuestra que dos clones de células B separados produjeron un anticuerpo idéntico. Los anticuerpos están menos relacionados a medida que aumentan los valores proporcionados.

La Figura 25 es un diagrama de árbol que ilustra las relaciones entre las secuencias de genes variables de la cadena pesada de los anticuerpos PGT-141, PGT-142 y PGT-143. Barra de escala = 0,04. Un valor de cero demuestra que dos clones de células B separados produjeron un anticuerpo idéntico. Los anticuerpos están menos relacionados a medida que aumentan los valores proporcionados.

La Figura 26 es un diagrama de árbol que ilustra las relaciones entre las secuencias de genes variables de la cadena ligera de los anticuerpos PGT-141, PGT-142 y PGT-143. Barra de escala = 0,04. Un valor de cero demuestra que dos clones de células B separados produjeron un anticuerpo idéntico. Los anticuerpos están menos relacionados a medida que aumentan los valores proporcionados.

La Figura 27 es un gráfico circular que muestra que un número limitado de especificidades de anticuerpos median una neutralización de suero amplia y potente en neutralizadores de élite (Walker LM, et al. PLOS Pathogen, 2010).

La Figura 28 es un diagrama esquemático que representa la plataforma de descubrimiento I-Star™ Human bNAb (anticuerpo ampliamente neutralizante) desarrollada por Theraclone Sciences.

La Figura 29 es un diagrama esquemático que representa el método de aislamiento de bNMab (anticuerpos monoclonales ampliamente neutralizantes) de las células B de memoria IgG-positivas (IgG^+) desarrolladas por Theraclone Sciences.

La Figura 30 es una representación tridimensional generada por computadora de anticuerpos PG9 y PG16 específicos de trímero en las proximidades de regiones conservadas de V2 y V3, donde se unen.

La Figura 31 es una representación tridimensional generada por computadora de epítopos altamente conservados en el pico del VIH, incluidos los bucles V1/V2 y V3 a los que se unen PG9 y PG16 y los epítopos a los que PGT-121, PGT-122, PGT- 123, PGT-125, PGT-126, PGT-130, PGT-135, PGT-136, PGT-141, PGT-142, PGT-143 y PGT-144.

La Figura 32 es un gráfico que representa la potencia de los anticuerpos monoclonales anti-VIH PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-125, PGT-126, PGT-127, PGT-128, PGT-130, PGT-131, PGT-135, PGT-136, PGT-137, PGT-141, PGT-142, PGT- 143, PGT-144, PGT-145 y PG9, expresados como la concentración inhibitoria semimáxima o CI_{50} (µg/ml). La barra para cada anticuerpo representa el valor medio de CI_{50}.

La Figura 33A-D es una serie de gráficos que representan los anticuerpos PGT recientemente identificados que redefinen la neutralización amplia y potente del VIH. A, Key MAbs recapitulan completamente la neutralización del suero por el suero donante correspondiente. La amplitud del suero se coreló con la amplitud del MAb más amplio para cada donante (% de virus neutralizados a NT 50 > 100 o CI_{50} < 50 µg/ml, respectivamente). Es de destacar que los MAb aislados del donante 39 no pudieron recapitular completamente la amplitud de neutralización del suero. B-D. Ciertos anticuerpos o combinaciones de anticuerpos pueden cubrir una amplia gama de aislados de VIH a bajas concentraciones de vacuna alcanzables. B, distribución de frecuencia acumulativa de valores CI_{50} de MAbs ampliamente neutralizantes probados contra un panel 162 de virus. El eje y muestra la frecuencia acumulada de los valores de CI_{50} hasta la concentración que se muestra en el eje x y, por lo tanto, también puede interpretarse como la amplitud en un límite de CI_{50} específico. C-D, porcentaje de virus cubiertos por MAbs individuales (líneas continuas) o por al menos uno de los MAbs en combinaciones duales (líneas negras discontinuas) que dependen de las concentraciones individuales. El área gris en ambos paneles es la cobertura de 26 MAbs probados en el panel de 162 virus (PGT121-123, PGT125-128, PGT130-131, PGT135-137, PGT141-145, PG9, PG16, PGC14, VRC01, PGV04, b12, 2G12, 4E10, 2F5) y representa la cobertura teórica máxima alcanzable

conocida hasta la fecha.

La Figura 34A es una tabla que representa la competencia de los MAb PGT con sCD4 (CD4 soluble), b12 (anti-CD4bs), 2G12 (anti-glicano), F425/b4e8 (anti-V3), X5 (CD4i), PG9 (anti-V1/V2 y V3, cuaternario) y entre sí. Los ensayos de competencia se realizaron por ELISA usando gp120 Bal o gp120 JR-FL, excepto el ensayo de competencia PG9, que se realizó en la superficie de células transfectadas JR-FL E168K o JR-CSF. Las cajas están codificadas por colores de la siguiente manera: rojo, 75-100% de competencia; naranja, 50-75% de competencia; amarillo, 25-50% de competencia; gris, <25% de competencia. Los experimentos se realizaron por duplicado, y los datos representan un promedio de al menos dos experimentos independientes.

La Figura 34B-D es una serie de gráficos que representan el mapeo de epítopos de anticuerpos PGT. b, el análisis de microarrays Glycan (Consortium for Functional Glycomics, CFG, v 5,0) revela que los PGT MAbs 125, 126, 127, 128 y 130 contactan a Man_8 (313), Man_8 GlcNAc 2 (193), Man_9 (314) y Man_9 $GlcNAc_2$ (194) glicanos directamente. Solo se muestran las estructuras de glicanos con RFU (unidades fluorescentes relativas) > 3000. PGT-131 no mostró unión detectable a la matriz de glicanos CFG, pero se unió a Man_9-oligodendrons 30 (datos no mostrados). Las barras de error representan la desviación estándar. c, d, la unión de PGT MAbs 125, 126, 127, 128 y 130 a gp120 es competida por oligodendros Man 9 pero no por oligodendros Man_4. La unión de 131 a la gp120 inmovilizada fue demasiado baja para medir cualquier competencia.

La Figura 35 es una serie de gráficos que representan la falta de polirreactividad de los anticuerpos monoclonales PGT (mAbs) en el ensayo ELISA. Los mAb PGT se probaron para determinar la reactividad de ELISA contra un panel de antígenos. Los bNAbs b12 y 4E10 también se incluyeron para comparación. d.s., bicatenario; s.s, monocatenario.

La Figura 36 es una serie de gráficos que representan los resultados de un análisis de la actividad de neutralización por clados de virus. La distribución de frecuencia acumulativa de valores CI50 de Mabs ampliamente neutralizantes probados contra un panel de virus 162 separado por los clados A, B, C, D, F, G, AE y AG. VRC01 se probó en un panel de virus diferente (n = 190, ref 6).

La Figura 37A-D es una serie de gráficos que muestran que la neutralización de MAb se correlaciona fuertemente con la neutralización del suero. Se muestra la correlación de CI_{50} s de los MAbs y NT 50 s de suero de los donantes correspondientes 17 (a), 36 (b), 39 (c) y 84 (d). Se utilizó la correlación de Spearman para los análisis estadísticos. Solo se incluyeron los virus neutralizados por el MAb (CI_{50} < 50 µg/ml) o el suero (NT 50 > 100).

La Figura 38A-B es una serie de gráficos que muestran que PGT 141-145 se une preferentemente a trímeros expresados en la superficie celular. A) Unión de PGT 141-145 a gp120 monomérico y construcciones de gp140 trimerizadas artificialmente según lo determinado por ELISA. Los bNAbs b12 y PG9 se incluyen para comparación. OD, densidad óptica (absorbancia a 450 nm). B) Unión de PGT 141-145 a Env expresada en la superficie de las células 293T según lo determinado por citometría de flujo. Los bNAbs 2G12 y PG9 se incluyen para comparación.

La Figura 39A-B es una serie de gráficos que muestran que los mAbs PGT 141-145 se unen a epítopos que se superponen a los de PG9 y PG16. A) Los PGT 141-145 son sensibles a la mutación N160K y los PGT 141-144 no logran neutralizar los pseudovirus producidos en presencia de kifunensina. El bNAb 2G12 también se incluyó para comparación. B) PG9 compite con los PGT 141-145 para unirse a los trímeros de la superficie celular. El bNAb 2G12 se incluyó como control negativo.

La Figura 40A-B es una serie de gráficos que muestran los PGT 121, 122 y 123 en competencia con los oligodendros. A diferencia de los PGT 125, 126, 127, 128 y 130, la unión de los PGT 121, 122 y 123 a gp120 no podría competir con los dendrones A) Man_4 o B) Man_9.

La Figura 41 es una serie de gráficos que muestran la actividad de neutralización de los fragmentos Fab. Los fragmentos Fab de PGTs-125, 126, 127, 128, 130 y 131 se generaron mediante digestión con Lys-C y la actividad neutralizante se probó contra el VIH-1_{JR-CSF} usando una sola ronda de ensayo de replicación de pseudovirus.

La Figura 42A-B es una serie de gráficos que muestran que la combinación de dos o tres especificidades de anticuerpos es suficiente para cubrir una amplia gama de aislados de VIH a la concentración alcanzable de la vacuna. Distribución de frecuencia acumulativa de los valores de CI50 de las combinaciones dobles (**a)** y triples (**b)** de actividades de neutralización (CI50 más baja en general contra cada aislamiento). El área gris representa la actividad teórica de neutralización máxima alcanzable conocida hasta la fecha.

La Figura 43A-C es una serie de gráficos que muestran que las combinaciones de dos o tres especificidades de anticuerpos son suficientes para cubrir una amplia gama de aislados de VIH a concentraciones alcanzables de vacuna. Distribución de frecuencia acumulativa de CA de los valores de CI_{50} de MAbs individuales (líneas continuas) y actividad de neutralización combinada (CI_{50} más baja general contra cada aislamiento) de dos o tres MAbs (líneas discontinuas). El área gris es la actividad de neutralización combinada de 25 MAbs probados en el panel de virus 162 (b12, 2G12, 4E10, 2F5, PG9, PG16, PGC14, PGV04, PGT 121-123, PGT 125-128, PGT 130-131, PGT 135-137, PGT 141-145) y representa la actividad teórica de neutralización máxima alcanzable conocida hasta la fecha. VRC01 y PGV04 en el panel c se miden en un panel de virus diferente (n = 97).

La Figura 44A-M es una serie de gráficos que representan el porcentaje de virus cubiertos por MAbs individuales (líneas continuas) o por al menos uno de los MAbs en combinaciones duales (líneas negras discontinuas) que dependen de las concentraciones individuales. El área gris en todos los paneles es la

cobertura de 26 MAbs probados en el panel de virus 162 (PGT121-123, PGT125-128, PGT130-131, PGT135-137, PGT141-145, PG9, PG16, PGC14, VRC01, PGV04, b12, 2G12, 4E10, 2F5) y representa la cobertura teórica máxima alcanzable conocida hasta la fecha.

Como la presente invención proporciona específicamente el anticuerpo monoclonal anti-VIH humano 4876_M06 (PGT-134) que tiene una región variable de cadena pesada o más bien una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 435 y una región variable de cadena ligera o más bien una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 440, solo las figuras que muestran PGT-134 o más bien sus secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada y/o ligera son relevantes y se refieren a realizaciones de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En los sueros de pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), los anticuerpos antivirus pueden detectarse durante un cierto período después de la infección sin ninguna manifestación clínica del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En este estado de respuesta inmune activa, se espera un alto número de células B específicas de antígeno en la circulación. Estas células B se utilizan como socios de fusión para la generación de anticuerpos monoclonales humanos contra el VIH. Una desventaja importante para encontrar una composición de vacuna adecuada para la prevención más confiable de individuos humanos de la infección por VIH-1 y/o para un tratamiento terapéutico más exitoso de pacientes infectados es la capacidad del virus VIH-1 para escapar de la captura de anticuerpos por variación genética, que con mucha frecuencia, los esfuerzos notables de los investigadores son casi inútiles. Dichos mutantes de escape pueden caracterizarse por un cambio de solo uno o varios de los aminoácidos dentro de uno de los determinantes antigénicos dirigidos del y pueden ocurrir, por ejemplo, como resultado de una mutación espontánea o inducida. Además de la variación genética, ciertas otras propiedades de la glicoproteína de la envoltura del VIH-1 dificultan la obtención de anticuerpos neutralizantes, lo que hace que la generación de anticuerpos no neutralizantes indeseables sea una preocupación importante (ver, Phogat SK y Wyatt TA, Curr Pharm Design 2007; 13 (2): 213-227).

El VIH-1 se encuentra entre los patógenos virales genéticamente más diversos. De las tres ramas principales del árbol filogenético del VIH-1, los grupos M (principal), N (nuevo) y O (atípico), los virus del grupo M son los más extendidos y representan más del 99% de las infecciones globales. Este grupo se divide actualmente en nueve subtipos genéticos distintos, o clados (A a K), basados en secuencias de longitud completa. Env es el gen VIH-1 más variable, con hasta un 35% de diversidad de secuencias entre clados, un 20% de diversidad de secuencias dentro de los clados y hasta un 10% de diversidad de secuencias en una sola persona infectada (Shankarappa, R. et al. 1999. J Virol. 73: 10489-10502). El Clado B es dominante en Europa, América y Australia. El clado C es común en el sur de África, China e India y actualmente infecta a más personas en todo el mundo que cualquier otro clado (McCutchan, FE. 2000. Comprender la diversidad genética del VIH-1. SIDA 14 (Supl. 3): S31-S44). Los clados A y D son prominentes en África central y oriental.

Los anticuerpos neutralizantes (NAbs) contra las proteínas de la envoltura viral (Env) proporcionan una defensa inmune adaptativa contra la exposición al virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) al bloquear la infección de las células susceptibles (Kwong PD et al., 2002. Nature 420: 678-682). La eficacia de las vacunas contra varios virus se ha atribuido a su capacidad para provocar NAbs. Sin embargo, a pesar de los enormes esfuerzos, ha habido un progreso limitado hacia un inmunógeno eficaz para el VIH-1. (Burton, DR 2002. Nat. Rev. Immunol. 2: 706-713).

El VIH-1 ha evolucionado con una amplia gama de estrategias para evadir la neutralización mediada por anticuerpos. (Barouch, DH Nature 455, 613-619 (2008); Kwong, PD & Wilson, IA Nat Immunol 10, 573-578 (2009); Karlsson Hedestam, GB, y col. Nat Rev Microbiol 6, 143-155 (2008)). Sin embargo, los anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAbs) se desarrollan con el tiempo en una proporción de individuos infectados con VIH-1. (Leonidas Stamatatos, LM, Dennis R Burton y John Mascola. Nature Medicine (E-Pub: 14 de junio de 2009); PMID: 19525964.) Se ha aislado un puñado de anticuerpos monoclonales ampliamente neutralizantes de donantes infectados con clado B. (Burton, DR, y col. Science 266, 1024-1027 (1994); Trkola, A., y col. J Virol 69, 6609-6617 (1995); Stiegler, G., y col. AIDS Res Hum Retroviruses 17, 1757-1765 (2001)). Estos anticuerpos tienden a mostrar menos amplitud y potencia contra los virus B no clado, y reconocen los epítopos del virus que hasta ahora no han logrado generar respuestas ampliamente neutralizantes cuando se incorporan a una amplia gama de inmunógenos. (Phogat, S. y Wyatt, R. Curr Pharm Design 13, 213-227 (2007); Montero, M., van Houten, NE, Wang, X. y Scott, JK Microbiol Mol Biol Rev 72, 54-84, tabla de contenido (2008); Scanlan, CN, Offer, J., Zitzmann, N. & Dwek, R^A Nature 446, 1038-1045 (2007)). A pesar de la enorme diversidad del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), todos los virus de VIH conocidos hasta la fecha interactúan con los mismos receptores celulares (CD4 y/o un correceptor, CCR5 o CXCR4). La mayoría de los anticuerpos neutralizantes se unen a las regiones funcionales involucradas en las interacciones del receptor y la fusión de la membrana celular. Sin embargo, la gran mayoría de los anticuerpos neutralizantes aislados hasta la fecha no reconocen más de un clado, por lo que exhiben una eficacia protectora limitada in vitro o in vivo. (Ver Binley JM et al., 2004. J. Virol. 78 (23): 13232-13252). Los raros anticuerpos monoclonales humanos (mAb) ampliamente neutralizantes que se han aislado de donantes humanos infectados con clado B VIH + se unen a

productos del gen env de VIH-1, gp120 y la proteína transmembrana gp41. (Parren, PW et al. 1999. AIDS 13: S137-S162). Sin embargo, una característica bien conocida de la glicoproteína de la envoltura del VIH-1 es su extrema variabilidad. Se ha reconocido que incluso los epítopos relativamente conservados en el VIH-1, como el sitio de unión a CD4, muestran cierta variabilidad entre diferentes aislamientos (Poignard, P., et al., Ann. Rev. Immunol. (2001) 19: 253- 274). Incluso se puede esperar que un anticuerpo dirigido a uno de estos sitios conservados sufra una amplitud reducida de reactividad a través de múltiples aislados diferentes.

Los pocos anticuerpos monoclonales de reactivos de clado cruzado conocidos hasta la fecha se han aislado mediante procesos que implican la generación de paneles de anticuerpos virales específicos a partir de linfocitos de sangre periférica (PBL) de individuos infectados por VIH, ya sea mediante visualización de fagos o mediante técnicas de inmortalización convencionales, tales como hibridoma o transformación del virus Epstein Barr, electrofusión y similares. Estos se seleccionan en función de la reactividad in vitro a las proteínas del VIH-1, seguido de pruebas de actividad de neutralización del VIH.

Se usó un sistema de expresión de superficie de fago de anticuerpo para aislar el Fab neutralizador de clado cruzado (fragmento, unión a antígeno) b12 que se produce en una biblioteca combinatoria. El Fab b12 se cribó seleccionando la actividad de unión a la glicoproteína gp120 de la envoltura y se observó actividad neutralizante contra el aislado de VIH-1 (HXBc2). (Roben P et al., J. Virol. 68 (8): 4821-4828 (1994); Barbas CF et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. Vol. 89, pp. 9339-9343, (1992); Burton DP y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. Vol. 88, págs. 10134-10137 (1991)).

La inmortalización de células B humanas se utilizó para aislar los anticuerpos 2G12, 2F5, y 4E10 neutralizantes monoclonales de clado cruzado de individuos infectados por el VIH. El anticuerpo monoclonal 2G12 se une a un glucotope en la glicoproteína de la superficie gp120 del VIH-1 y se ha demostrado que muestra amplios patrones neutralizantes. (Trkola A., y col., J. Virol. 70 (2): 1100-1108 (1996), Buchacher, A., y col., 1994. AIDS Res. Hum. Retroviruses 10: 359-369). Se encontró que el anticuerpo monoclonal 2F5 que se había demostrado que se unía a una secuencia dentro del dominio externo de la glicoproteína de la envoltura gp41 del VIH-1 tenía amplias propiedades de neutralización. (Conley AJ Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. Vol. 91, págs. 3348-3352 (1994); Muster T y col., J. Virol. 67 (11): 6642-6647 (1993); Buchacher A et al., 1992, Vaccines 92: 191-195). También se ha encontrado que el anticuerpo monoclonal 4E10, que se une a un nuevo epítopo C terminal de la secuencia ELDKWA en gp41 reconocido por 2F5, también tiene una actividad de neutralización potente de clado cruzado. (Buchacher, A., et al., 1994. AIDS Res. Hum. Retroviruses 10: 359-369; Stiegler, G., et al., 2001. AIDS Res. Hum. Retroviruses 17 (18): 1757-1765)).

Otros estudios sobre la neutralización de anticuerpos del VIH-1 (Nara, PL, et al. (1991) FASEB J. 5: 2437-2455.) se centraron en un único epítopo lineal en la tercera región hipervariable de la glicoproteína gp120 de la envoltura viral conocida como el bucle V3. Se sugiere neutralizar los anticuerpos contra este ciclo al inhibir la fusión de las membranas virales y celulares. Sin embargo, existe una variabilidad de secuencia dentro del bucle y los anticuerpos neutralizantes son sensibles a las variaciones de secuencia fuera del bucle (Albert J. et al., (1990) AIDS 4, 107-112). Por lo tanto, los anticuerpos de bucle anti-V3 a menudo son específicos de la cepa y las mutaciones en el bucle in vivo pueden proporcionar un mecanismo para el escape viral de la neutralización de anticuerpos. Hay alguna indicación de que no todos los anticuerpos neutralizantes actúan bloqueando la unión del virus, ya que varios anticuerpos monoclonales de ratón que inhiben la unión de CD4 a gp120 no son neutralizantes (Lasky LA, et al., (1987) Cell 50: 975- 985.) o solo débilmente neutralizantes (Sun N., et al., (1989) J. Virol. 63, 3579-3585).

Es ampliamente aceptado que dicha vacuna requerirá tanto la inmunidad mediada por células T como la provocación de una respuesta de anticuerpo ampliamente neutralizante (bNAb). (Barouch, DH Nature 455, 613-619 (2008); Walker, BD y Burton, DR Science 320, 760-764 (2008); Johnston, MI y Fauci, AS N Engl J Med 356, 2073-2081 (2007)) Todos los bNAbs conocidos brindan protección en los mejores modelos de primates disponibles (Veazey, RS, et al. Nat Med 9, 343-346 (2003); Hessell, AJ, et al. PLoS Pathog 5, e1000433 (2009); Parren, PW, et al. J Virol 75, 8340-8347 (2001); Mascola, JR Vaccine 20, 1922-1925 (2002); Mascola, JR, et al. Nat Med 6, 207-210 (2000); Mascola, JR y col., J. Virol 73, 4009-4018 (1999)). Por lo tanto, los anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAbs) se consideran los tipos de anticuerpos que una vacuna debería provocar. Desafortunadamente, los inmunógenos existentes, a menudo diseñados en base a estos bNAbs, no han logrado obtener respuestas NAb de la amplitud y potencia requeridas. Por lo tanto, es de alta prioridad identificar nuevos bNAbs que se unan a epítopos que puedan ser más susceptibles de incorporación en inmunógenos para obtener respuestas de NAb.

Walker, LM y col., Science Express, 3 de septiembre de 2009, describen anticuerpos ampliamente neutralizantes, que se desarrollan con el tiempo en algunos individuos infectados con VIH-1 y que se dirigen a los bucles V2 y V3 de gp120. Se les ha denominado PG9 y PG16. Pejchal, R. PNAS 107, 11483-11488 (2010) se refieren a la estructura y función del anticuerpo PG16 ampliamente reactivo, en donde la estructura cristalina revela que este anticuerpo específico del trímero Env VIH-1 posee una estructura de subdominio H3 de cabeza de martillo única que está compuesta de características inusuales en comparación con cualquier otro anticuerpo conocido: un tallo estable que media la extensa protuberancia de H3 desde el sitio de combinación y dos bucles interconectados, en donde uno de los cuales varía entre PG9 y PG16 y parece conferir especificidad fina. La presente solicitud, sin embargo,

proporciona un método novedoso para aislar nuevos anticuerpos monoclonales neutralizantes amplios y potentes contra el VIH. El método implica la selección de un donante de PBMC con un alto título de neutralización de anticuerpos en el plasma. Las células B se seleccionan para la actividad de neutralización antes del rescate de anticuerpos. Se obtienen nuevos anticuerpos ampliamente neutralizantes enfatizando la neutralización como el cribado inicial. Más específicamente, la presente invención se refiere al anticuerpo monoclonal humano anti-VIH 4876_M06 (PGT-134) que tiene una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 435 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 440..

La solicitud se refiere a un anticuerpo potente y ampliamente neutralizante (bNAb) en donde el anticuerpo neutraliza las especies de VIH-1 que pertenecen a dos o más clados, y además en donde la potencia de neutralización de al menos un miembro de cada clado está determinada por un valor CI50 de menos de 0,2 µg/mL. En algunos aspectos, los clados se seleccionan de Clado A, Clado B, Clado C, Clado D y Clado AE. En algunos aspectos, el VIH-1 que pertenece a dos o más clados no son virus Clado B. En algunos aspectos, el anticuerpo ampliamente neutralizante neutraliza al menos el 60% de las cepas de VIH-1 enumeradas en las Tablas 18A-18F. En algunas realizaciones, al menos el 70%, o al menos el 80%, o al menos el 90% de las cepas de VIH-1 enumeradas en las Tablas 18A-18F están neutralizadas.

La solicitud se refiere a anticuerpo potente ampliamente neutralizante (bNAb) en donde el anticuerpo neutraliza especie VIH-1 con una potencia de neutralización de al menos una pluralidad de especies VIH-1 con un valor de CI50 de menos de 0,2 µg/ml. En algunas realizaciones, la potencia de neutralización de las especies de VIH-1 tiene un valor de CI50 de menos de 0,15 µg/ml, o menos de 0,10 µg/ml, o menos de 0,05 µg/ml. En algunos aspectos, un anticuerpo potente y ampliamente neutralizante se define como un bNAb que muestra una potencia de neutralización de al menos una pluralidad de especies de VIH-1 con un valor de CI90 de menos de 2,0 µg/ml. En algunas realizaciones, la potencia de neutralización de las especies de VIH-1 tiene un valor CI90 de menos de 1,0 µg/ml, o menos de 0,5 µg/ml.

Se ilustra un método ejemplar en el esquema que se muestra en la Figura 4. Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de un donante infectado con VIH seleccionado para la actividad neutralizante del VIH-1 en el plasma. Las células B de memoria se aislaron y los sobrenadantes de cultivo de células B se sometieron a una prueba primaria de ensayo de neutralización en un formato de alto rendimiento. Opcionalmente, los ensayos de unión al antígeno del VIH usando ELISA o métodos similares también se usaron como una pantalla. Los lisados de células B correspondientes a los sobrenadantes que exhiben actividad neutralizante se seleccionaron para el rescate de anticuerpos monoclonales por métodos recombinantes estándar.

En un aspecto, el rescate recombinante de los anticuerpos monoclonales implica el uso de un sistema de cultivo de células B como se describe en Weitcamp J-H y col., J. Immunol. 171: 4680-4688 (2003). También puede emplearse cualquier otro método para el rescate de clones de células B individuales conocido en la técnica, tal como la inmortalización de células B con EBV (Traggiai E., y col., Nat. Med. 10 (8): 871-875 (2004)), electrofusión (Buchacher, A., et al., 1994. AIDS Res. Hum. Retroviruses 10: 359-369), e hibridoma de células B (Karpas.. A. et al, Proc Natl Acad Sci EE.UU. 98: 1799-1804 (2001).

En algunos aspectos, los anticuerpos monoclonales fueron rescatados de los cultivos de células B utilizando RT-PCR específico a gen de cadena variable, y transfectante con combinaciones de clones de la cadena H y L se seleccionaron nuevamente para neutralizar y actividades de unión al antígeno del VIH. Se seleccionaron mAb con propiedades de neutralización para caracterización adicional.

Se usó una nueva estrategia de alto rendimiento para seleccionar sobrenadantes de selección de cultivo que contienen IgG de aproximadamente 30.000 células B de memoria activadas de un donante infectado con clado A para la unión recombinante, monomérica de gp120JR-CSF y gp41HxB2 (Env) así como la actividad de neutralización contra VIH-1JR-CSF y VIH-1SF162 (ver Tabla 1).

Tabla 1: Evaluación de la celda B de memoria.

Número total de pozos examinados	23.328
Número de células B de memoria $sIgG^+$ examinadas	30.300
Resultados de gp120 ELISA	411 (1,36%)
Resultados de gp41 ELISA	167 (0,55%)
Resultados de neutralización SF162	401 (1,32%)
Resultados de neutralización de JR-CSF	401 (1,32%)

Inesperadamente, una gran proporción de los sobrenadantes de células B que neutralizaron VIH-1JR-CSF no se unieron a gp120JR-CSF o gp41HxB2 monoméricos, y solo hubo un número limitado de cultivos que neutralizaron ambos virus (Fig. 3B). Los genes de anticuerpos se rescataron de cinco cultivos de células B seleccionados para diferentes perfiles funcionales; uno unido a gp120 y solo neutralizado VIH-1SF162, dos unidos a gp120 y débilmente

neutralizado a ambos virus, y dos VIH-1JR-CSF potentemente neutralizados, no pudieron neutralizar VIH-1SF162 y no se unieron a gp120 o gp41 monoméricos. Cinco anticuerpos identificados de acuerdo con estos métodos se describen en este documento. Los anticuerpos se aislaron de una muestra humana obtenida a través del Protocolo G de la Iniciativa Internacional de Vacuna contra el SIDA (IAVI), y son producidos por los cultivos de células B denominados 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489 _I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT- 131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157) y 6881_N05 (PGT-158). Anticuerpos denominados 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489_I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157) y 6881_N05 (PGT-158), se aislaron de los correspondientes cultivos de células B. Se ha demostrado que estos anticuerpos neutralizan el VIH in vitro. Más específicamente, la invención se refiere al anticuerpo ampliamente neutralizante (bNAb) 4869_K15 (PGT-133).

El análisis de los genes variables de anticuerpos reveló que dos pares de anticuerpos estaban relacionados por hipermutación somática y que dos de las variantes somáticas contenían bucles CDRH3 inusualmente largos (Tabla 2). Los bucles largos de CDRH3 se han asociado previamente con polirreactividad. (Ichiyoshi, Y. y Casali, P. J Exp Med 180, 885-895 (1994)). Los anticuerpos se probaron contra un panel de antígenos y se confirmó que los anticuerpos no eran polirreactivos.

Tabla 2: Análisis de secuencia de genes variables de mAb

Clon	**Línea germinal IGVL[a]**	**Línea germinal IgVH[a]**	**CDRL 3[b]**	**SEQ ID NO:**	**CDRH3[b]**	**SEQ ID NO:**
PG16	VL2-14*01	VH3-33*05	**S**SLT**D** **RSH**R **I**F	1	EAGGP**IWHDDVK**Y YDFNDGYYNYHY MDV	6
PG9	VL2-14*01	VH3-33*05	**K**SLT **STRR** R**V**F	2	EAGGP**DYRNGYN**Y YDFYDGYYNYHY MDV	7
PGG14	VK1-39*01	VH1-69*12	**SY**STP RTF	3	DRR**V**VP**M**ATDNW LDP	8
PG20	VK2-14*01	VH1-69*12	**SF**STP RTF	4	DRR**A**VP**I**ATDNWL DP	9
PGC14	VL3-1*01	VH1-24*01	AWET TTTTF VFF	5	GAVGADSGSWFDP	10

[a] secuencias de genes de la línea germinal se determinaron utilizando el base de datos de IMGT, que está disponible públicamente en imgt.cines.fr. "L" y "K" se refieren a las cadenas lambda y kappa, respectivamente,

[b] Los aminoácidos en negrita denotan diferencias entre las variantes somáticas.

Tabla 3A. Resumen del uso del gen de la cadena pesada

mAb ID	Especificidad de mAb	Gen V y alelo	Identidad Gen V	Gen J y alelo	Identidad Gen J	CDR3
1443_C16	ELISA negativo	IGHV3-33 * 05	85,07% (245/288 nt)	IGHJ6 * 03	85,48% (53/62 nt)	AREAGGPIWHDDVK YYDFNDGYYNYHYM DV (SEQ ID NO: 46)
1456_P20	gp120	IGHV1-69 * 11 o IGHV1-69 * 12	85,07% (245/288 nt)	IGHJ5 * 02	88,24% (45/51 nt)	ARDRRAVPIATDNWL DP (SEQ ID NO: 47)
1460_G14	gp120	IGHV1-69 * 11 o IGHV1-69 * 12	86,11% (248/288 nt)	IGHJ5 * 02	86,27% (44/51 nt)	TRDRRVVPMATDNW LDP (SEQ ID NO: 48)
1495_C14	gp120	IGHV1-f * 01	88,89% (256/288 nt)	IGHJ5 * 02	84,31% (43/51 nt)	AAGAVGADSGSWFD P (SEQ ID NO: 49)
1496_C09	ELISA negativo	IGHV3-33 * 05	85,07% (245/288 nt)	IGHJ6 * 03	83,87% (52/62 nt)	VREAGGPDYRNGYN YYDFYDGYYNYHYM DV (SEQ ID NO: 50)

Tabla 3B. Resumen del uso del gen de la cadena ligera

mAb ID	Especificidad de mAb	Gen V y alelo	Identidad Gen V	Gen J y alelo	Identidad Gen J	CDR3	SEQ ID NO:
1443_C16	ELISA negativo	IGLV2-14 * 0 1	88,19% (254/288 nt)	IGLJ2 * 01 o IGLJ3 * 01 o IGLJ3 * 02	83,33 % (30/36 nt)	SSLTDRSHRI	41
1456_P20	gp120	IGKV1-39 * 0 1, o IGKV1D - 39 * 01	92,11% (257/279 nt)	IGKJ5 * 01	92,11 % (35/38 nt)	QQSFSTPRT	42
1460_G14	gp120	IGKV1-39 * 0 1, o IGKV1D - 39 * 01	92,11% (257/279 nt)	IGKJ5 * 01	89,47 % (34/38 nt)	QQSYSTPRT	43
1495_C14	gp120	IGLV3-1 * 01	88,89% (248/279 nt)	IGLJ2 * 01. o IGLJ3 * 01	86,84 % (33/38 nt)	QAWETTTTT FVF	44
1496_CO9	ELISA negativo	IGLV2-14 * 0 1	91,32% (263/288 nt)	IGLJ3 * 02	86,11 % (31/36 nt)	KSLTSTRRRV	45

Los anticuerpos ampliamente neutralizantes de los clones 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) obtenidos por este método no exhibieron unión gp120 o gp41 soluble a niveles que correlacionan con la actividad de neutralización. El método de la aplicación, por lo tanto, permite la identificación de nuevos anticuerpos con amplias propiedades de neutralización de clado cruzado independientemente de las actividades de unión en un cribado ELISA. En el presente documento se describe una caracterización adicional de PG16 y PG9.

Los cinco anticuerpos se probaron primero para determinar la actividad de neutralización frente a un panel de 16 pseudovirus de múltiples clados (Tabla 4). Dos de los anticuerpos que se unieron a gp120 monomérico en el cribado inicial (PGG14 y PG20) no mostraron amplitud o potencia de neutralización sustancial contra ninguno de los virus probados, y el tercer anticuerpo que se unió a gp120 (PGC14) neutralizó 4/16 virus con grados variables de potencia. Por el contrario, los dos anticuerpos que no lograron unirse a Env recombinante en el cribado inicial (PG9 y PG16) neutralizaron una gran proporción de los virus a concentraciones de sub microgramos por ml. PG9 y PG16 neutralizaron virus B no clado con mayor amplitud que tres de los cuatro bNAbs existentes. Esto es significativo teniendo en cuenta que la mayoría de las personas infectadas por VIH-1 en todo el mundo están infectadas con virus no clado B.

Tabla 4: Perfiles de neutralización de mAbs rescatados

		CI50 (µg/mL)				
	Aislado	PGC14	PG9	PG16	PGG14	P20
Clado A	94UG103	>50	0.17	0.008	>50	>50
	92RW020	28.60	0.06	0.004[a]	>50	>50
	93UG077	>50	>50	>50	>50	>50
Clado B	92BR020	0.64	>50	>50	>50	>50
	APV-13	>50	>50	>50	>50	>50
	JRCSF	>50	<0.0025	<0.0025	>50	>50
	APV-17	>50	26.45	>50	>50	>50
	APV-6	7.41	0.09	0.08[a]	>50	25.770
Clado C	93IN905	>50	N/A	0.10[a]	>50	>50
	IAVI-C18	>50	0.05	0.007	>50	>50
	IAVI-C22	>50	N/A	0.069[a]	>50	>50
	IAVI-C3	9.50	12.91	14.80	>50	>50
Clado D	92UG024	>50	10.96	>50	>50	>50
	92UG005	>50	>50	>50	>50	>50
CRF01_AE	92TH021	>50	0.11	0.13[a]	>50	>50
	CMU02	>50	>50	>50	>50	>50
Control negativo	aMLV	>50	>50	>50	>50	>50

[a] Nivel observado en curva

La Tabla 17A muestra los perfiles de neutralización (valores CI50) de anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14) y 1496_C09 (PG9) y los conocidos anticuerpos neutralizantes de clado cruzado b12, 2G12, 2F5 y 4E10 en un panel diverso de 16 pseudovirus VIH de diferentes clados. 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) neutralizan las especies VIH-1 de los Clados A, B, C, D y CRF01_AE con mayor potencia para la mayoría de las cepas virales probadas que los anticuerpos neutralizantes amplios y potentes conocidos y generalmente aceptados. Sin embargo, los perfiles de neutralización de especies individuales de VIH-1 que pertenecen a estos clados varían entre 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) y los conocidos anticuerpos neutralizantes de clado cruzado b12, 2G12, 2F5 y 4E10. 1495_C14 (PGC14) neutraliza menos especies de VIH-1 de los Clados A, B y C comparables a otros anticuerpos neutralizantes. La Tabla 17B muestra los valores de CI90 de los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) y los conocidos anticuerpos neutralizantes de clado cruzado b12, 2G12, 2F5 y 4E10 en el mismo panel de pseudovirus. La Figura 4 muestra las actividades de neutralización de los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) contra otros seis pseudovirus del VIH (YU2, Bal, ADA, DU172, DU422 y ZM197) para los clados B y C no incluidos en las Tablas 17A y 17B.

PG9, PG16 y PGC14 se evaluaron a continuación en un panel grande de pseudovirus de múltiples clados que consta de 162 virus para evaluar adicionalmente la amplitud de neutralización y la potencia de estos tres anticuerpos (Tablas 5A-5B, Tablas 18A-18F y Tablas 19A- 19B). Los bNAbs b12, 2G12, 2F5 y 4E10, así como el suero del donante, también se incluyeron en el panel para comparación. En general, PG9 neutralizó 127 de 162 y PG16 neutralizó 119 de 162 virus con una potencia que frecuentemente excedía considerablemente la observada para los cuatro bNAbs de control.

Los valores medianos CI50 y el CI90 para los virus neutralizados a través de todos los clados eran un orden de magnitud inferior para PG9 y PG16 que cualquiera de los cuatro anticuerpos ampliamente neutralizantes existentes (Tabla 5A, las Tablas 18A-18F y en las Tablas 19A-19B). Ambos mAbs mostraron una amplitud de neutralización mayor en general que b12, 2G12 y 2F5 (Tabla 5B, Tablas 18A-18F y Tablas 19A- 19B). A bajas concentraciones de anticuerpos, PG9 y PG16 también demostraron una mayor amplitud de neutralización que 4E10 (Tabla 5B). Además, ambos mAb neutralizaron potentemente un virus (IAVI-C18) que exhibe resistencia a los cuatro bNAbs existentes (Tablas 18A-18F). Las curvas de neutralización de mAb revelan que, mientras que las curvas de neutralización de PG9 generalmente exhiben pendientes pronunciadas, las curvas de neutralización para PG16 a veces exhiben pendientes graduales o mesetas con menos del 100% de neutralización. Aunque anteriormente se han informado curvas de neutralización con perfiles similares (WJ Honnen et al., J Virol 81, 1424 (febrero de 2007), A. Pinter et al., J Virol 79, 6909 (junio de 2005)), el mecanismo para esto no se entiende bien.

La comparación del perfil de neutralización del suero con el perfil de neutralización de PG9, PG16 y PGC14 reveló que estos tres anticuerpos podrían recapitular la amplitud de la neutralización del suero en la mayoría de los casos (Tablas 18A-18F). Por ejemplo, casi todos los virus que fueron neutralizados por el suero con un CI50 > 1: 500 fueron neutralizados por PG9 y/o PG16 a <0,05 µg/mL. El único caso en que esto no ocurrió fue contra el VIH-1SF162, pero este virus fue neutralizado por PGC14. A pesar de que PG9 y PG16 son variantes somáticas, exhibieron diferentes grados de potencia contra varios de los virus probados. Por ejemplo, PG9 neutralizó el VIH-16535,30 aproximadamente 185 veces más potente que PG16, y PG16 neutralizó el VIH-1MGRM-AG-001 aproximadamente 440 veces más potente que PG9. En algunos casos, los dos anticuerpos también diferían en la amplitud de neutralización; PG9 neutralizó nueve virus que no fueron afectados por PG16, y PG16 neutralizó dos virus que no fueron afectados por PG9. En base a estos resultados, se postula que la neutralización sérica amplia podría estar

mediada por variantes de anticuerpos somáticos que reconocen ligeramente diferentes epítopos y muestran diversos grados de amplitud y potencia de neutralización. contra cualquier virus dado. Ante una respuesta viral en evolución, parece razonable que el sistema inmunitario pueda seleccionar estos tipos de anticuerpos.

La comparación del perfil de neutralización del suero con el perfil de neutralización de PG9, PG16 y PGC14 reveló que estos tres anticuerpos podrían recapitular la amplitud de la neutralización del suero en la mayoría de los casos. Por ejemplo, casi todos los virus que fueron neutralizados por el suero con un CI50 > 1:1000 fueron neutralizados por PG9 y/o PG16 a <0,005 µg/mL. El único caso en que esto no ocurrió fue contra el VIH-1SF162, pero este virus fue neutralizado por PGC14. Las tablas 5 (a) y 5 (b) muestran las actividades de neutralización (amplitud y potencia, respectivamente) de PG9, PG16 y PGC14, así como cuatro bNAbs de control medidos por los valores de CI50. Las tablas 19A-19B muestran los resultados del mismo análisis utilizando valores CI_{90}.

Tabla 5(A) Potencia de neutralización de mAbs

		CI_{50} (µg/mL) mediano contra virus neutralizados con un CI_{50} <50 µg/mL						
Clado[a]	Nº virus	b12	2G12	2F5	4E10	PG9	PG16	PGC14
A	27	6.98	17.10	5.70	6.20	0.16	0.11	41.59
B	31	0.80	0.82	2.41	5.22	0.43	0.70	21.88
C	27	6.46	2.93	31.51	2.97	0.22	0.25	11.97
D	25	1.47	7.71	3.17	4.60	0.10	0.02	38.57
CRF01_AE	10	21.53	>50	0.26	0.51	0.08	0.03	>50
CRF_AG	10	10.40	0.95	0.64	1.42	0.80	0.03	45.10
G	15	3.07	31.03	1.24	1.44	0.29	1.21	>50
F	15	>50	9.23	1.78	2.30	0.09	0.08	25.71
Total	162	2.82	2.43	2.30	3.24	0.22	0.15	25.99

Las cajas se codifican por colores de la siguiente manera: blanco, potencia mediana >50 µg/mL; gris ligero, potencia mediana entre 2 y 20 µg/mL; gris mediano, potencia mediana entre 0,2 y 2 µg/mL; gris oscuro, potencia mediana <0,2 µg/mL.
Virus CRF_07BC y CRF_08BC no están incluidos en el análisis de clado porque solo se probó un virus de cada uno de los clados.

Tabla 5(B) Ancho de neutralización de mAbs

		% virus neutralizado con CI_{50} <50 µg/mL						
Clado[a]	Nº virus	b12	2G12	2F5	4E10	PG9	PG16	PGC14
A	27	30	37	74	96	85	85	11
B	31	58	71	68	97	74	74	29
C	27	33	11	7	96	78	78	19
D	25	48	24	56	96	76	60	8
CRF01_AE	10	30	0	89	100	100	100	0
CRF_AG	10	30	50	80	100	80	60	10
G	15	13	20	80	100	87	73	7
F	15	0	21	87	100	67	64	13
Total	162	35	32	60	98	79	73	15
		% virus neutralizado con CI_{50} <1,0 µg/mL						
Clado	Nº virus	b12	2G12	2F5	4E10	PG9	PG16	PGC14
A	27	0	4	4	0	70	63	0
B	31	32	39	23	0	45	42	3
C	27	7	0	0	11	56	48	0
D	25	12	8	12	8	48	44	0
CRF01 AE	10	11	0	88	80	70	70	0
CRF AG	10	10	30	60	30	40	50	0
G	15	0	0	27	0	60	33	0
F	15	0	14	13	28	80	79	0
Total	162	11	12	19	12	57	51	1

Las cajas se codifican por colores de la siguiente manera: blanco, ningún virus neutralizado; negro, 1 a 30% de virus neutralizado; gris ligero, 30 a 60% de virus neutralizado; gris medio, 60 a 90% de virus neutralizado; gris oscuro, 90 a 100% de virus neutralizado.
Virus CRF_07BC y CRF_08BC no están incluidos en el análisis de clado porque solo se probó un virus de cada uno de los clados.

A pesar del hecho de que PG9 y PG16 son variantes somáticas, exhibieron diferentes grados de potencia contra varios virus probados. Por ejemplo, PG9 neutralizó el virus 6535,30 aproximadamente 100 veces más potente que PG16, y PG16 neutralizó el virus MGRM-AG-001 aproximadamente 3000 veces más potente que PG9. En algunos casos, los dos anticuerpos también diferían en la amplitud de neutralización; PG9 neutralizó siete virus que no fueron neutralizados por PG16, y PG16 neutralizó tres virus que no fueron neutralizados por PG9. Sin estar limitado por la teoría, parece que la neutralización sérica amplia podría estar mediada por variantes somáticas que reconocen epítopos ligeramente diferentes y muestran grados variables de amplitud y potencia de neutralización contra cualquier virus dado. Ante una respuesta viral en evolución, es probable que el sistema inmunitario seleccione estos tipos de anticuerpos.

También se probó la capacidad de los anticuerpos para unirse a proteínas de envoltura de VIH recombinantes solubles. La Figura 5 muestra las curvas de respuesta a la dosis de 1456_P20 (PG20), 1495_C14 (PGC14) y 1460_G14 (PGG14) que se unen a gp120 recombinante en ELISA en comparación con el control anti-gp120 (b12). La Figura 6 muestra los ensayos de unión a ELISA de los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) contra la cepa YU2 gp140 y JR-CSF gp120 del VIH-1, la región proximal de la membrana (MPER) de la glicoproteína gp41 de la envoltura del VIH-1 y el polipéptido V3. PG-9 se une a YU2 gp140 (CI_{50} ~ 20-40 nM), YU2 gp120 y se une débilmente a JR-CSF gp120. Sin embargo, PG16 se une débilmente a Yu2 gp120, pero no a la forma soluble de la glicoproteína de la envoltura del VIH-1, gp120 JR-CSF. Ninguno de los mAb se une a JR-FL gp120, JR-FL gp140, péptido MPER de gp41 o péptido V3.

La Figura 7 muestra la unión de los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) al VIH-1 YU2 gp160 expresado en la superficie celular en presencia y ausencia de sCD4. La inhibición competitiva de la unión

por sCD4 indica que la unión del anticuerpo monoclonal 1496_C09 a la proteína de envoltura del VIH-1 gp160 expresada en la superficie celular se ve presumiblemente afectada debido a los cambios conformacionales inducidos por sCD4. Los datos sugieren además que 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) exhiben una unión relativamente más fuerte a las formas triméricas del Env de VIH-1 (gp160 y gp140) que a la gp120 monomérica.

La Figura 8 muestra la unión de los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) a las células transfectadas por VIH-1. PG9 y PG16 no se unen a células no transfectadas. PG9 y PG16 se unen a células transfectadas con JR-CSF, ADA y YU2 gp160. PG9 y PG16 no se unen a células transfectadas con JR-FL gp160 (escindidas o sin escindir). PG9 y PG16 no se unen a las células transfectadas con ADA ΔV1/ΔV2. La unión de PG9 y PG16 a células transfectadas con gp160 de JR-CSF es inhibida por sCD4.

La Figura 9 muestra la captura del pseudovirus JR-CSF competente para la entrada neutralizando los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) de una manera dependiente de la dosis. La capacidad de ambos anticuerpos para capturar el pseudovirus JR-CSF es mayor que IgG b12 pero comparable a IgG 2G12. Se postula que la captura puede estar mediada por la unión de los mAbs al Env de VIH-1 en los viriones.

La Figura 10A muestra que sCD4, PG16 y PG9 compiten por la unión del anticuerpo monoclonal 1443_C16 (PG16) al pseudovirus JR-CSF, pero b12, 2G12, 2F5 y 4E10 no. La Figura 10B muestra que sCD4, PG16 y PG9 compiten por la unión del anticuerpo monoclonal 1496_C09 (PG9) al pseudovirus JR-CSF, pero b12, 2G12, 2F5 y 4E10 no. Esto sugiere que los mAbs PG16 y PG9 se unen a gp120 en un sitio diferente de los unidos por b12 y 2G12. La unión de PG9 y PG16 a la proteína de envoltura del VIH-1 se inhibe competitivamente por sCD4. Dado que los MAb no están inhibidos por el sitio de unión a CD4 MAb b12, esto sugiere que PG9 y PG16 se están uniendo a un epítopo que no está disponible para la unión de sCD4 a gp120 como resultado de cambios conformacionales. La incapacidad de PG9 y PG16 para unirse a gp120JRCSF o gp41HxB2 monoméricos en la pantalla inicial mientras se neutraliza el VIH-1JR-CSF sugiere que el epítopo dirigido por estos anticuerpos se expresa preferentemente en la proteína de envoltura de VIH trimérica. Se comparó la capacidad de PG9 y PG16 para unir gp120 monomérico de varias cepas diferentes, construcciones de gp140 trimerizadas artificialmente y Env trimérico expresado en la superficie de células transfectadas, respectivamente. Aunque ambos anticuerpos se unieron con alta afinidad al Env de la superficie celular, PG16 no se unió a ninguna de las construcciones solubles de gp120 o gp140 y PG9 se unió solo débilmente a gp120 monomérico y gp140 trimerizado de ciertas cepas (Fig. 11). Se ha demostrado previamente que una fracción sustancial de Env de la superficie celular está compuesta de moléculas de gp160 sin escindir. (Pancera, M. y Wyatt, R. Virology 332, 145-156 (2005)). El hecho de que ambos anticuerpos unidos con alta afinidad a los trímeros de VIH-1YU2 defectuosos de escisión se expresaron en la superficie de las células transfectadas (Figura 12) confirmó que PG9 y PG16 no exhiben una especificidad exclusiva para los trímeros de VIH-1 nativos.

Se investigaron los epítopos reconocidos por PG9 y PG16. Como los anticuerpos PG9 y PG16 son variantes somáticas, reconocen los mismos epítopos o superpuestos. Ambos anticuerpos compitieron de forma cruzada para unirse a las células transfectadas por VIH-1JR-CSF (Fig. 13A). La ligadura de gp120 monomérico o Env de superficie celular con CD4 soluble disminuyó la unión de PG9 y PG16, aunque ninguno de los anticuerpos compitió con los anticuerpos del sitio de unión de CD4 por la unión del trímero (Fig. 13A- 13C). Este resultado sugiere que los cambios conformacionales inducidos por CD4 causan una pérdida del epítopo dirigido por los anticuerpos.

Dado que PG9 se unió lo suficientemente bien a gp120 de ciertos aislamientos para generar curvas de unión a ELISA, los ELISA de competición se realizaron con PG9 usando un panel de anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes. Estos datos revelaron que PG9 compitió en forma cruzada con anticuerpos anti-V2, anti-V3 y, en menor medida, CD4i para gp120. (Figuras 13D y 14).

Ni PG9 ni PG16 unidos a V1/V2 o V3 eliminaron las variantes de VIH-1JR-CSF expresadas en la superficie de las células transfectadas, sugiriendo además contribuciones de bucles variables en la formación de sus epítopos (Fig. 13E).

Para diseccionar la especificidad fina de PG9 y PG16, el escaneo de alanina se realizó usando un panel grande de mutantes de alanina Env de VIH -1JR-CSF que se han descrito previamente (Pantophlet, R., et al. J Virol 77, 642- 658 (2003); Pantophlet, R., et al. J Virol 83, 1649-1659 (2009); Darbha, R., et al. Biochemistry 43, 1410-1417 (2004); Scanlan, CN, et al. J Virol 76, 7306-7321 (2002)), así como varios mutantes nuevos de alanina. Se generaron pseudovirus que incorporan mutaciones de alanina Env únicas, y se analizó la actividad de neutralización de PG9 y PG16 contra cada pseudovirus mutante. Las mutaciones que dieron como resultado un escape viral de la neutralización de PG9 y PG16 se consideraron importantes para la formación de los epítopos PG9 y PG16 (tablas 12 y 13).

En base a estos criterios, y de acuerdo con los experimentos de competición, los residuos que forman los epítopos reconocidos por PG9 y PG16 parecen estar ubicados en regiones conservadas de los bucles V2 y V3 de gp120. Ciertas mutaciones del sitio de unión del coreceptor también tuvieron un efecto sobre la neutralización de PG9 y PG16, aunque en menor medida. En general, PG9 y PG16 dependían de los mismos residuos, aunque PG16 era más sensible a las mutaciones ubicadas en la punta del bucle V3 que PG9. Curiosamente, aunque ninguno de los

anticuerpos se unió a las células transfectadas de VIH-1JR-FL de tipo silvestre, una mutación D a K en la posición 168 en el bucle V2 del VIH-1JR-FL generó reconocimiento de PG9 y PG16 de alta afinidad (Tablas 18A-18F). N156 y N160, sitios de V2 N-glucosilación, también parecen ser críticos en la formación del epítopo ya que las sustituciones en estas posiciones dieron como resultado el escape de la neutralización de PG9 y PG16. La desglicosilación de gp120 abolió la unión de PG9 (Fig. 16), confirmando que ciertos glicanos pueden ser importantes en la formación del epítopo.

El VIH-1 SF162 contiene un raro polimorfismo N a K en la posición 160, y la mutación de este residuo a un Asn hace que este aislado sea sensible a PG9 y PG16 (Fig. 17).

La unión de PG9 y PG16 a trímeros nativos o bien podría ser una consecuencia de gp120 preferencial subunidad de reticulación o el reconocimiento de una conformación gp120 oligomérica preferido. Para abordar esta pregunta, se examinaron los perfiles de unión de PG9 y PG16 a trímeros de VIH-1YU2 mixtos, en los que dos subunidades gp120 que contenían mutaciones puntuales abolieron la unión de los dos anticuerpos. Una tercera sustitución que anula la unión de 2G12, que se une con alta afinidad tanto a la gp120 monomérica como a la env trimérica, también se introdujo en la misma construcción como control interno. El análisis de unión a la superficie celular reveló que los tres anticuerpos se unieron a los trímeros mixtos con una afinidad aparente similar a los trímeros de tipo silvestre y todos saturados a un nivel inferior similar (Fig. 18). Este resultado sugiere que la preferencia de PG9 y PG16 por Env trimérico se debe a la presentación de la subunidad gp120 en el contexto de la espiga trimérica en lugar de la reticulación gp120.

Se ha demostrado que los NAb que se unen a epítopos que abarcan partes del V2 o los dominios V2 y V3 pueden exhibir una potencia comparable a la de PG9 y PG16, aunque estos anticuerpos hasta ahora han mostrado una fuerte especificidad de cepa. (Honnen, WJ, y col. J Virol 81, 1424-1432 (2007); Gorny, MK, y col. J Virol 79, 5232-5237 (2005)). Es importante destacar que los epítopos reconocidos por estos anticuerpos han demostrado diferir de los de la secuencia consenso clado B solo por sustituciones de aminoácidos individuales, lo que sugiere la existencia de una estructura relativamente conservada dentro del dominio V2. (Honnen, WJ, et al. J Virol 81, 1424-1432 (2007)). Los resultados observados con PG9 y PG16 confirman que esta región sirve como un objetivo de neutralización potente y demuestra que los anticuerpos que reconocen partes conservadas de V2 y V3 pueden poseer una amplia reactividad.

La aplicación se basa en nuevos anticuerpos monoclonales y fragmentos de anticuerpos que neutralizan de forma amplia y potente la infección por VIH. En algunos aspectos, estos anticuerpos monoclonales y fragmentos de anticuerpos tienen una potencia particularmente alta para neutralizar la infección por VIH *in vitro* en múltiples clados o en un gran número de especies diferentes de VIH. Tales anticuerpos son deseables, ya que solo se requieren bajas concentraciones para neutralizar una cantidad dada de virus. Esto facilita mayores niveles de protección mientras se administran menores cantidades de anticuerpos. Los anticuerpos monoclonales humanos y los clones de células B inmortalizados que secretan tales anticuerpos se describen en el presente documento.

La solicitud proporciona métodos para usar el cribado funcional de alto rendimiento para seleccionar anticuerpos neutralizantes con una amplitud y potencia sin precedentes. La aplicación se refiere a otros anticuerpos potentes y ampliamente neutralizantes que pueden desarrollarse utilizando los mismos métodos. En particular, la solicitud se refiere a anticuerpos potentes y ampliamente neutralizantes contra diferentes cepas de VIH, en donde los bNAbs se unen pobremente a formas recombinantes de Env. La solicitud proporciona dos anticuerpos neutralizantes, PG9 y PG16, con amplias actividades neutralizantes, particularmente contra aislados B no clados. La solicitud proporciona anticuerpos inducidos por vacunas de alta especificidad que brindan protección contra una amplia gama de los aislados más prevalentes de VIH que circulan en todo el mundo. La solicitud proporciona anticuerpos con una potencia de neutralización muy alta y amplia, como la exhibida por PG9 y PG16 *in vitro,* que proporciona protección a concentraciones séricas relativamente modestas, y se generan por vacunación a diferencia de los NAb amplios conocidos en la técnica. La solicitud proporciona inmunógenos que pueden diseñarse para enfocar la respuesta inmune en regiones conservadas de bucles variables en el contexto del pico trimérico de la subunidad gp120 de la proteína Env.

La solicitud también se refiere a la caracterización del epítopo al que los anticuerpos se unen y el uso de ese epítopo en el aumento de una respuesta inmune.

La solicitud también se refiere a varios métodos y usos que implican los anticuerpos de la invención y los epítopos a los que se unen. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales de acuerdo con la aplicación pueden usarse como agentes terapéuticos. En algunos aspectos, los anticuerpos monoclonales se usan para la terapia adyuvante. La terapia adyuvante se refiere al tratamiento con los anticuerpos monoclonales terapéuticos, en donde la terapia adyuvante se administra después del tratamiento primario para aumentar las posibilidades de cura o reducir el riesgo estadístico de recaída.

La solicitud proporciona nuevos anticuerpos monoclonales o recombinantes que tienen una potencia particularmente alta para neutralizar el VIH. La aplicación también proporciona fragmentos de estos anticuerpos

recombinantes o monoclonales, particularmente fragmentos que retienen la actividad de unión a antígeno de los anticuerpos, por ejemplo, que retienen al menos una región determinante de complementariedad (CDR) específica para proteínas de VIH. En esta especificación, por "alta potencia en la neutralización del VIH" se entiende que una molécula de anticuerpo de la aplicación neutraliza el VIH en un ensayo estándar a una concentración inferior a los anticuerpos conocidos en la técnica.

Preferiblemente, la molécula de anticuerpo de la presente solicitud pueden neutralizar a una concentración de 0,16 µg/ml o inferior (es decir, 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,016, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004 o inferior), preferiblemente 0,016 µg/ml o inferior (una concentración de anticuerpo de 10^{-8} o inferior, preferiblemente 10^{-9} M o inferior, preferiblemente 10^{-10} M o inferior, es decir, 10^{-11} M, 10^{-12} M, 10^{-13} M o menos). Esto significa que solo se requieren concentraciones muy bajas de anticuerpos para la neutralización del 50% de un aislado clínico de VIH in vitro. La potencia se puede medir usando un ensayo de neutralización estándar como se describe en la técnica.

Los anticuerpos de la aplicación son capaces de neutralizar el VIH. Los anticuerpos monoclonales se pueden producir mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, según lo descrito por R. Kennet et al. en "Monoclonal Antibodies and Functional Cell Lines; Progress and Applications". Plenum Press (Nueva York), 1984. Otros materiales y métodos aplicados se basan en procedimientos conocidos, por ejemplo, tal como se describe en J. Virol. 67: 6642-6647, 1993.

Estos anticuerpos pueden usarse como agentes profilácticos o terapéuticos con la formulación apropiada, o como una herramienta de diagnóstico.

Un "anticuerpo neutralizante" es aquel que puede neutralizar la capacidad de ese patógeno para iniciar y/o perpetuar una infección en un huésped y/o en células diana *in vitro.* La invención proporciona un anticuerpo humano monoclonal neutralizante, en donde el anticuerpo reconoce un antígeno del VIH.

A modo de ejemplo, un anticuerpo de acuerdo con la solicitud es un anticuerpo monoclonal de la siguiente lista de anticuerpos, en donde la presente invención, sin embargo, se refiere únicamente al anticuerpo 4876_M06 (PGT-134). A los anticuerpos de la presente solicitud se hace referencia en la presente como 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489_I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127)), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT- 156), 6892_C23 (PGT-157) y 6881_N05 (PGT-158). Estos anticuerpos se aislaron inicialmente de muestras humanas y son producidos por los cultivos de células B denominados 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489_I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN- 109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127)), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157) y 6881_N05 (PGT-158). Se ha demostrado que estos anticuerpos neutralizan el VIH *in vitro.* 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489 _I13 (PG16) (TCN -120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT- 141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT- 154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157) y 6881_N05 (PGT-158) han demostrado tener una amplia y potente actividad neutralizadora del VIH.

Las CDR de las cadenas pesadas de anticuerpos se denominan CDRH1, CDRH2 y CDRH3, respectivamente. De manera similar, las CDR de las cadenas ligeras de anticuerpos se denominan CDRL1, CDRL2 y CDRL3, respectivamente. La posición de los aminoácidos CDR se define según el sistema de numeración IMGT como: CDR1--IMGT posiciones 27 a 38, CDR2--IMGT posiciones 56 a 65 y CDR^3 -- IMGT posiciones 105 a 117. (Lefranc, M P. et

al. 2003 IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable regions and Ig superfamily V-like domains. Dev Comp Immunol. 27 (1): 55-77; Lefranc, M P. 1997. Unique database numbering system for immunogenetic analysis. Immunology Today, 18: 509; Lefranc, M P. 1999. The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains. The Immunologist, 7: 132-136.)

Las secuencias de aminoácidos de Las regiones CDR3 de las cadenas ligera y pesada de los anticuerpos se muestran en las Tablas 3A y 3B.

Un filograma es un diagrama de ramificación (árbol) que se supone que es una estimación de la filogenia, las longitudes de las ramas son proporcionales a la cantidad de cambio evolutivo inferido. Se prepararon diagramas de árbol de las cinco cadenas pesadas y las cinco cadenas ligeras usando ClustalW (Larkin MA, Blackshields G., Brown NP, Chenna R., McGettigan PA, McWilliam H., Valentin F., Wallace IM, Wilm A., Lopez R., Thompson JD, Gibson TJ y Higgins DG Bioinformatics 23 (21): 2947-2948 (2007); Higgins DG et al. Nucleic Acids Research 22: 4673-4680. (1994)) y se muestran en las Figuras 1A y 1B respectivamente.

Se determinaron las secuencias de los anticuerpos, incluyendo las secuencias de las regiones variables de las cadenas pesadas gamma y ligeras kappa o lambda de los anticuerpos designados 1496_C09 (PG9), 1443_C16 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14) y 1495_C14 (PGC14). Además, se determinó la secuencia de cada uno de los polinucleótidos que codifican las secuencias de anticuerpos. A continuación se muestran las secuencias de polipéptidos y polinucleótidos de las cadenas pesadas gamma y cadenas ligeras kappa, con los péptidos señal en el extremo N (o extremo 5') y las regiones constantes en el extremo C (o el extremo 3') de las regiones variables, que se muestran en texto en negrita.

Secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma 1443_C16 (PG16) (TCN-116): secuencia de codificación 1443 C16 γ3 (región variable en negrita)

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGCAACTCTGTTAAGAGTTGTG
AAGTGT**CAGGAACAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCC**
GGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTTTAGCGTCTGGATTCACGTTTC
ACAAATATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCCTG
GAGTGGGTGGCACTCATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTC
AGACTCCATGTGGGGCCGAGTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGA

ACACTCTTTATCTGCAATTCAGCAGCCTGAAAGTCGAAGACACGGCT
ATGTTCTTCTGTGCGAGAGAGGCTGGTGGGCCAATCTGGCATGACGA
CGTCAAATATTACGATTTTAATGACGGCTACTACAACTACCACTACAT
GGACGTCTGGGGCAAGGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCA
CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCT
GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACC
GGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCT
TCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA
CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT
CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTT
GTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT
CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT
GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGG
TCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCAT
CTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC
CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT
CAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG
CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG
GCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA
CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 11)

1443_C16 (PG16) (TCN-116) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGAACAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCGGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTTTAGCGTCTGGATTCACGTTTCACAAATATGGCA
TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCACTC
ATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCAGACTCCATGTGGGGCCG
AGTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACTCTTTATCTGCAATTCA
GCAGCCTGAAAGTCGAAGACACGGCTATGTTCTTCTGTGCGAGAGAGGCT
GGTGGGCCAATCTGGCATGACGACGTCAAATATTACGATTTTAATGACGG
CTACTACAACTACCACTACATGGACGTCTGGGGCAAGGGGACCACGGTCA
CCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 99)

Secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma 1443_C16 (PG16) (TCN-116): proteína expresada con región variable en negrita.

QEQLVESGGGVVQPGGSLRLSCLASGFTFHKYGMHWVRQAPGKGLEW
VALISDDGMRKYHSDSMWGRVTISRDNSKNTLYLQFSSLKVEDTAMFFC
AREAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV

EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12)

1443_C16 (PG16) (TCN-116) secuencia de aminoácidos de región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, Chothia CDR en negrita y cursiva)

QEQLVESGGGVVQPGGSLRLSCLAS***GFTFHK***YGMHWVRQAPGKGLEWVA***L***
ISDDGMRKYHSDSMWGRVTISRDNSKNTLYLQFSSLKVEDTAMFFCAR***EAG***
GPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDVWGKGTTVTVSS (SEQ ID NO: 31)

1443_C16 (PG16) (TCN-116) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: KYGMH (SEQ ID NO: 88)
CDR 2: LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89)
CDR 3: EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)

1443_C16 (PG16) gamma:

CDR 1: GFTFHK (SEQ ID NO: 266)
CDR 2: LISDDGMRKY (SEQ ID NO: 267)
CDR 3: EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)

1443_C16 (PG16) secuencia de nucleótido de cadena ligera lambda: secuencia de codificación 1443_C16 λ2 (región variable en negrita)

ATGGCCTGGGCTCTGCTATTCCTCACCCTCTTCACTCAGGGCACAGGGTCC
TGGGGC**CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCT**
GGACAGACGATCACCATCTCCTGCAATGGAACCAGCAGTGACGTTGG
TGGATTTGACTCTGTCTCCTGGTACCAACAATCCCCAGGGAAAGCCC
CCAAAGTCATGGTTTTTGATGTCAGTCATCGGCCCTCAGGTATCTCTA
ATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCCGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCACATTGAGGACGAGGGCGATTATTTCTGCTCTTCACT
GACAGACAGAAGCCATCGCATATTCGGCGGCGGGACCAAGGTGACC
GTTCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTC
CTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTG
ACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCC
GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACA
AGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCC

TGAGCAGTGGAAGTCCCACAAAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAA
GGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 13)

1443_C16 (PG16) (TCN-116) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera lambda:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGACG
ATCACCATCTCCTGCAATGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGATTTGACTC
TGTCTCCTGGTACCAACAATCCCCAGGGAAAGCCCCCAAAGTCATGGTTT
TTGATGTCAGTCATCGGCCCTCAGGTATCTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCA
AGTCCGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCACATTGAGGAC
GAGGGCGATTATTTCTGCTCTTCACTGACAGACAGAAGCCATCGCATATT
CGGCGGCGGGACCAAGGTGACCGTTCTA (SEQ ID NO: 100)

1443_C16 (PG16) (TCN-116) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera lambda: proteína expresada con región variable en negrita.

QSALTQPASVSGSPGQTITISCNGTSSDVGGFDSVSWYQQSPGKAPKVMV
FDVSHRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLHIEDEGDYFCSSLTDRSHRIFG
GGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK
ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGST
VEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 14)

1443_C16 (PG16) (TCN-116) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QSALTQPASVSGSPGQTITISC***NGTSSDVGGFDSVS***WYQQSPGKAPKVMVF***D***
VSHRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLHIEDEGDYFC***SSLTDRSHRI***FGGGTK
VTVL (SEQ ID NO: 32)

1443_C16 (PG16) (TCN-116) CDR de Kabat de la cadena ligera de lambda:

CDR 1: NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97)
CDR 2: DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
CDR 3: SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)

1443_C16 (PG16) (TCN-116) CDR de Chothia de la cadena ligera lambda:

CDR 1: NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97)
CDR 2: DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
CDR 3: SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)

1456_P20 (PG20) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: 1456_P20 γ1 secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGACTGGATTTGGAGGTTCCTCTTTGTGGTGGCAGCAGCTACAGGTGT
CCAGTCC**CAGGTCCGCCTGGTACAGTCTGGGCCTGAGGTGAAGAAGC**
CTGGGTCCTCGGTGACGGTCTCCTGCCAGGCTTCTGGAGGCACCTTC
AGCAGTTATGCTTTCACCTGGGTGCGCCAGGCCCCCGGACAAGGTCT
TGAGTGGTTGGGCATGGTCACCCCAATCTTTGGTGAGGCCAAGTACT
CACAAAGATTCGAGGGCAGAGTCACCATCACCGCGGACGAATCCACG
AGCACAACCTCCATAGAATTGAGAGGCCTGACATCCGAAGACACGGC
CATTTATTACTGTGCGCGAGATCGGCGCGCGGTTCCAATTGCCACGG

ACAACTGGTTAGACCCCTGGGGCCAGGGGACCCTGGTCACCGTCTCG
AGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAA
GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC
AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG
CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGA
ACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACA
CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTG
AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAC
GTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG
GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT
ACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT
GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA
GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATG
A (SEQ ID NO: 15)

1456_P20 (PG20) secuencia de nucleótidos de la región variable cadena pesada gamma:

CAGGTCCGCCTGGTACAGTCTGGGCCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTC
GGTGACGGTCTCCTGCCAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGTTATGCTTT
CACCTGGGTGCGCCAGGCCCCCGGACAAGGTCTTGAGTGGTTGGGCATGG
TCACCCCAATCTTTGGTGAGGCCAAGTACTCACAAAGATTCGAGGGCAGA
GTCACCATCACCGCGGACGAATCCACGAGCACAACCTCCATAGAATTGAG
AGGCCTGACATCCGAAGACACGGCCATTTATTACTGTGCGCGAGATCGGC
GCGCGGTTCCAATTGCCACGGACAACTGGTTAGACCCCTGGGGCCAGGGG
ACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 101)

1456_P20 (PG20) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

QVRLVQSGPEVKKPGSSVTVSCQASGGTFSSYAFTWVRQAPGQGLEWL
GMVTPIFGEAKYSQRFEGRVTITADESTSTTSIELRGLTSEDTAIYYCARD
RRAVPIATDNWLDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 16)

1456_P20 (PG20) secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QVRLVQSGPEVKKPGSSVTVSCQAS***GGTFSS***<u>YAFT</u>WVRQAPGQGLEWLG***MV***
TPIFGEAK<u>YSQRFEG</u>RVTITADESTSTTSIELRGLTSEDTAIYYCAR***DRRAVPIA***
TDNWLDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 33)

1456_P20 (PG20) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: SYAFT (SEQ ID NO: 104)
CDR 2: MVTPIFGEAKYSQRFEG (SEQ ID NO: 105)
CDR 3: DRRAVPIATDNWLDP (SEQ ID NO: 9)

1456_P20 (PG20) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GGTFSS (SEQ ID NO: 268)
CDR 2: MVTPIFGEAK (SEQ ID NO: 269)
CDR 3: DRRAVPIATDNWLDP (SEQ ID NO: 9)

1456_P20 (PG20) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera kappa: 1456_P20 □1 secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTACTCTGGCT
CCGAGGTGCCAGATGT**GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCT**
GTCTGCATCTGTTGGCGACAGAGTCTCCATCACTTGCCGGGCGAGTC
AGACCATTAACAACTACTTAAATTGGTATCAACAGACACCCGGGAAA
GCCCCTAAACTCCTGATCTATGGTGCCTCCAATTTGCAAAATGGGGT
CCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGCTCTGGGACAGACTTCACTCTCA
CCATCAGCAGTCTGCAACCTGAGGATTTTGCAACTTACTACTGTCAAC
AGAGTTTCAGTACTCCGAGGACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAT
ATTAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGAT
GAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC
TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT
CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC
CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAA
CACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGT
CACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 17)

1456_P20 (PG20) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera kappa:

GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGCGAC
AGAGTCTCCATCACTTGCCGGGCGAGTCAGACCATTAACAACTACTTAAA
TTGGTATCAACAGACACCCGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGGTG
CCTCCAATTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGCTCT
GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAGGATTTTGC
AACTTACTACTGTCAACAGAGTTTCAGTACTCCGAGGACCTTCGGCCAAG
GGACACGACTGGATATTAAA (SEQ ID NO: 106)

1456_P20 (PG20) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera kappa: proteína expresada con la región variable en negrita.

DIQLTQSPSSLSASVGDRVSITCRASQTINNYLNWYQQTPGKAPKLLIYGA
SNLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSFSTPRTFGQGT
RLDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNfFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 18)

Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera kappa 1456_P20 (PG20): (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

DIQLTQSPSSLSASVGDRVSITC***RASQTINNYLN***WYQQTPGKAPKLLIY***GASNL***
ONGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC***QQSFSTPRT***FGQGTRLDIK
(SEQ ID NO: 34)

1456_P20 (PG20) CDR de Kabat de la cadena ligera kappa:

CDR 1: RASQTINNYLN (SEQ ID NO: 107)
CDR 2: GASNLQN (SEQ ID NO: 108)
CDR 3: QQSFSTPRT (SEQ ID NO: 42)

1456_P20 (PG20) CDR de Chothia de la cadena ligera Kappa:

CDR 1: RASQTINNYLN (SEQ ID NO: 107)
CDR 2: GASNLQN (SEQ ID NO: 108)
CDR 3: QQSFSTPRT (SEQ ID NO: 42)

1460_G14 (PGG14) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: 1460_G14 γ1 secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGACTGGATTTGGAGGTTCCTCTTGGTGGTGGCAGCAGCTACAGGTGT
CCAGTCC**CAGGTCCTGCTGGTGCAGTCTGGGACTGAGGTGAAGAAGC**
CTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGTCAGGCTTCTGGAGGCGCCTTC
AGTAGTTATGCTTTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGGCT
TGAATGGATGGGCATGATCACCCCTGTCTTTGGTGAGACTAAATATG
CACCGAGGTTCCAGGGCAGACTCACACTTACCGCGGAAGAATCCTTG
AGCACCACCTACATGGAATTGAGAAGCCTGACATCTGATGACACGGC
CTTTTATTATTGTACGAGAGATCGGCGCGTAGTTCCAATGGCCACAG
ACAACTGGTTAGACCCCTGGGGCCAGGGGACGCTGGTCACCGTCTCG
AGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAA
GAGCACCTCTGGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC
AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG
CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGA

ACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACA
CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTG
AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAC
GTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG
GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT
ACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT
GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA
GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATG
A (SEQ ID NO: 19)

1460_G14 (PGG14) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena pesada gamma:

CAGGTCCTGCTGGTGCAGTCTGGGACTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTC
GGTGAAGGTCTCCTGTCAGGCTTCTGGAGGCGCCTTCAGTAGTTATGCTTT
CAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGGCTTGAATGGATGGGCATG
ATCACCCCTGTCTTTGGTGAGACTAAATATGCACCGAGGTTCCAGGGCAG
ACTCACACTTACCGCGGAAGAATCCTTGAGCACCACCTACATGGAATTGA
GAAGCCTGACATCTGATGACACGGCCTTTTATTATTGTACGAGAGATCGG
CGCGTAGTTCCAATGGCCACAGACAACTGGTTAGACCCCTGGGGCCAGGG
GACGCTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 109)

1460_G14 secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del gamma: proteína expresada con la región variable en negrita.

QVLLVQSGTEVKKPGSSVKVSCQASGGAFSSYAFSWVRQAPGQGLEWM
GMITPVFGETKYAPRFQGRLTLTAEESLSTTYMELRSLTSDDTAFYYCTR
DRRVVPMATDNWLDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 20)

1460_G14 secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en cursiva en negrita)

QVLLVQSGTEVKKPGSSVKVSCQAS***GGAFSS***YAFSWVRQAPGQGLEWMG***M***
ITPVFGETKYAPRFQGRLTLTAEESLSTTYMELRSLTSDDTAFYYCTR***DRRVV***
PMATDNWLDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 35)

1460_G14 CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: SYAFS (SEQ ID NO: 110)
CDR 2: MITPVFGETKYAPRFQG (SEQ ID NO: 111)
CDR 3: DRRVVPMATDNWLDP (SEQ ID NO: 8)

1460_G14 CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GGAFSS (SEQ ID NO: 270)
CDR 2: MITPVFGETK (SEQ ID NO: 271)
CDR 3: DRRVVPMATDNWLDP (SEQ ID NO: 8)

1460_G14 (PGG14) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera kappa: 1460_G14 □1 secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTCCTCTGGCTC
CGAGGTGCCACATGT**GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG**
TCTGCATCTGTAGGAGACAGGGTCACCGTCACTTGCCGGGCGAGTCA
GACCATACACACCTATTTAAATTGGTATCAGCAAATTCCAGGAAAAGC
CCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCCTCCACCTTGCAAAGTGGGGTCC
CGTCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACC
ATCAACAGTCTCCAACCTGAGGACTTTGCAACTTACTACTGTCAACAG
AGTTACAGTACCCCAAGGACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGATAT
TAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA
GCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTA
TCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT
ACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACA
CAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 21)

1460_G14 (PGG14) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera kappa:

GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGGGTCACCGTCACTTGCCGGGCGAGTCAGACCATACACACCTATTTAAA
TTGGTATCAGCAAATTCCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTG
CCTCCACCTTGCAAAGTGGGGTCCCGTCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTCCAACCTGAGGACTTTGC
AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCAAGGACCTTCGGCCAAG
GGACACGACTGGATATTAAA (SEQ ID NO: 112)

1460_G14 secuencia de aminoácidos de cadena ligera kappa: proteína expresada con la región variable en negrita.

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTVTCRASQTIHTYLNWYQQIPGKAPKLLIYG
ASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQSYSTPRTFGQG

TRLDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 22)

1460_G14 secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera kappa: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTVTC***RASQTIHTYLN***WYQQIPGKAPKLLIY***GASTL***
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYC***QQSYSTPRT***FGQGTRLDIK
(SEQ ID NO: 36)

1460_G14 CDR de Kabat de la cadena ligera kappa:

CDR 1: RASQTIHTYLN (SEQ ID NO: 113)
CDR 2: GASTLQS (SEQ ID NO: 114)
CDR 3: QQSYSTPRT (SEQ ID NO: 43)

1460_G14 CDR de Chothia de la cadena ligera kappa:

CDR 1: RASQTIHTYLN (SEQ ID NO: 113)
CDR 2: GASTLQS (SEQ ID NO: 114)
CDR 3: QQSYSTPRT (SEQ ID NO: 43)

1495_C14 (PGC14) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: 1495_C14 γ1 secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGACTGGATTTGGAGGATCCTCCTCTTGGTGGCAGCAGCTACAGGCAC
CCTCGCC**GACGGCCACCTGGTTCAGTCTGGGGTTGAGGTGAAGAAGA**
CTGGGGCTACAGTCAAAATCTCCTGCAAGGTTTCTGGATACAGCTTC
ATCGACTACTACCTTCATTGGGTGCAACGGGCCCCTGGAAAAGGCCT
TGAGTGGGTGGGACTTATTGATCCTGAAAATGGTGAGGCTCGATATG
CAGAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATAATCGCGGACACGTCTATA
GATACAGGCTACATGGAAATGAGGAGCCTGAAATCTGAGGACACGGC
CGTGTATTTCTGTGCAGCAGGTGCCGTGGGGGCTGATTCCGGGAGCT
GGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACTCTGGTCACCGTCTCGAGCGCC
TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCAC
CTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG
AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC
ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT
GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAA
TCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCT
GGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCA
TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC
GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC
ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG
TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG

AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA
ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCC
TGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC
CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
TGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCG
ACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA
CCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 23)

1495_C14 (PGC14) secuencia de región variable de nucleótidos de cadena pesada gamma:

GACGGCCACCTGGTTCAGTCTGGGGTTGAGGTGAAGAAGACTGGGGCTAC
AGTCAAAATCTCCTGCAAGGTTTCTGGATACAGCTTCATCGACTACTACCT
TCATTGGGTGCAACGGGCCCCTGGAAAAGGCCTTGAGTGGGTGGGACTTA
TTGATCCTGAAAATGGTGAGGCTCGATATGCAGAGAAGTTCCAGGGCAGA
GTCACCATAATCGCGGACACGTCTATAGATACAGGCTACATGGAAATGAG
GAGCCTGAAATCTGAGGACACGGCCGTGTATTTCTGTGCAGCAGGTGCCG
TGGGGGCTGATTCCGGGAGCTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACTCTG
GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 115)

1495_C14 (PGC14) secuencia de aminoácidos de la cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

DGHLVQSGVEVKKTGATVKISCKVSGYSFIDYYLHWVQRAPGKGLEWV
GLIDPENGEARYAEKFQGRVTIIADTSIDTGYMEMRSLKSEDTAVYFCAA
GAVGADSGSWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 24)

1495_C14 (PGC14) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

DGHLVQSGVEVKKTGATVKISCKVS***GYSFID***YYLHWVQRAPGKGLEWVG***LI***
DPENGEARYAEKFQGRVTIIADTSIDTGYMEMRSLKSEDTAVYFCAA***GAVGA***
DSGSWFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 37)

1495_C14 CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: DYYLH (SEQ ID NO: 116)
CDR 2: LIDPENGEARYAEKFQG (SEQ ID NO: 117)
CDR 3: GAVGADSGSWFDP (SEQ ID NO: 10)

1495_C14 CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GYSFID (SEQ ID NO: 102)
CDR 2: LIDPENGEAR (SEQ ID NO: 103)
CDR 3: GAVGADSGSWFDP (SEQ ID NO: 10)

1495_C14 (PGC14) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera lambda: 1495_C14 □3 secuencia de codificación (variable región en negrita)

ATGGCCTGGATCCCTCTCTTCCTCGGCGTCCTTGCTTACTGCACAGATTCC
GTAGTC**TCCTATGAACTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCA**
GGACAGACAGCCAGCATCACCTGTTCTGGATCTAAATTGGGGGATAA
ATATGTTTCCTGGTATCAACTGAGGCCAGGCCAGTCCCCCATACTGG
TCATGTATGAAAATGACAGGCGGCCCTCCGGGATCCCTGAGCGATTC
TCCGGTTCCAATTCTGGCGACACTGCCACTCTGACCATCAGCGGGAC
CCAGGCTTTGGATGAGGCTGACTTCTACTGTCAGGCGTGGGAGACCA
CCACCACCACTTTTGTTTTCTTCGGCGGAGGGACCCAGCTGACCGTT
CTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCT
GAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTT
CTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTC
AAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGT
ACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCAC
AAAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGA
CAGTGGCCCCTACAGAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 25)

1495_C14 (PGC14) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera lambda:

TCCTATGAACTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGAC
AGCCAGCATCACCTGTTCTGGATCTAAATTGGGGGATAAATATGTTTCCTG
GTATCAACTGAGGCCAGGCCAGTCCCCCATACTGGTCATGTATGAAAATG
ACAGGCGGCCCTCCGGGATCCCTGAGCGATTCTCCGGTTCCAATTCTGGC
GACACTGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTTTGGATGAGGCTGA
CTTCTACTGTCAGGCGTGGGAGACCACCACCACCACTTTTGTTTTCTTCGG
CGGAGGGACCCAGCTGACCGTTCTA (SEQ ID NO: 119)

1495_C14 (PGC14) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera lambda: proteína expresada con región variable en negrita.

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGSKLGDKYVSWYQLRPGQSPILVMYEN
DRRPSGIPERFSGSNSGDTATLTISGTQALDEADFYCQAWETTTTTFVFFG
GGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA
DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTV
EKTVAPTECS (SEQ ID NO: 26)

1495_C14 (PGC14) secuencia de aminoácidos de región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

SYELTQPPSVSVSPGQTASITC***SGSKLGDKYVS***WYQLRPGQSPILVMY***ENDRR***
PSGIPERFSGSNSGDTATLTISGTQALDEADFYC***QAWETTTTTFVF***FGGGTQL
TVL (SEQ ID NO: 38)

1495_C14 (PGC14) CDR de Kabat de la cadena ligera lambda:

CDR 1: SGSKLGDKYVS (SEQ ID NO: 120)
CDR 2: ENDRRPS (SEQ ID NO: 121)
CDR 3: QAWETTTTTFVF (SEQ ID NO: 44)

1495_C14 (PGC14) CDR de Chothia cadena ligera lambda:

CDR 1: SGSKLGDKYVS (SEQ ID NO: 120)
CDR 2: ENDRRPS (SEQ ID NO: 121)
CDR 3: QAWETTTTTFVF (SEQ ID NO: 44)

1496_C09 (PG9) (TCN-109) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: 1496_C09 secuencia de codificación γ3 (región variable en negrita)

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTTGCTTTCTTAAGAGGTGTC
CAGTGT**CAGCGATTAGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGG**
GTCGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCCGGATTCGACTTCAGTA
GACAAGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGA
GTGGGTGGCATTTATTAAATATGATGGAAGTGAGAAATATCATGCTG
ACTCCGTATGGGGCCGACTCAGCATCTCCAGAGACAATTCCAAGGAT
ACGCTTTATCTCCAAATGAATAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTAC
ATATTTTTGTGTGAGAGAGGCTGGTGGGCCCGACTACCGTAATGGGT
ACAACTATTACGATTTCTATGATGGTTATTATAACTACCACTATATGG
ACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACC
AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG
TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC
CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTG
TGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG
GACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT
CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGA
CCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG
CCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGT
CAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCC
CATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC
AAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC
AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG
CTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGC

AGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 27)

1496_C09 (PG9) (TCN-109) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada de cadena gamma:

CAGCGATTAGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGTCGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCCGGATTCGACTTCAGTAGACAAGGCATGC
ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGGCTGGAGTGGGTGGCATTTATT
AAATATGATGGAAGTGAGAAATATCATGCTGACTCCGTATGGGGCCGACT
CAGCATCTCCAGAGACAATTCCAAGGATACGCTTTATCTCCAAATGAATA
GCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTACATATTTTTGTGTGAGAGAGGCTGGT
GGGCCCGACTACCGTAATGGGTACAACTATTACGATTTCTATGATGGTTAT
TATAACTACCACTATATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGT
CTCGAGC (SEQ ID NO: 122)

1496_C09 (PG9) (TCN-109) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

QRLVESGGGVVQPGSSLRLSCAASGFDFSRQGMHWVRQAPGQGLEWVAFIK
YDGSEKYHADSVWGRLSISRDNSKDTLYLQMNSLRVEDTATYFCVREAGGP
DYRNGYNYYDFYDGYYNYHYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK (SEQ ID NO: 28)

1496_C09 (PG9) (TCN-109) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QRLVESGGGVVQPGSSLRLSCAAS***GFDFSR***QGMHWVRQAPGQGLEWVA***FI***
KYDGSEKYHADSVWGRLSISRDNSKDTLYLQMNSLRVEDTATYFCVR***EAGG***
PDYRNGYNYYDFYDGYYNYHYMDVWGKGTTVTVSS (SEQ ID NO: 39)

1496_C09 (PG9) (TCN-109) CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: RQGMH (SEQ ID NO: 123)
CDR 2: FIKYDGSEKYHADSVWG (SEQ ID NO: 124)
CDR 3: EAGGPDYRNGYNYYDFYDGYYNH (QYDGYYYHYQYYYYHYY)

1496_C09 (PG9) (TCN-109) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GFDFSR (SEQ ID NO: 118)
CDR 2: FIKYDGSEKY (SEQ ID NO: 272)
CDR 3: EAGGPDYRNGYNYYDFYDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 7)

1496_C09 (PG9) (TCN-109) secuencia de nucleótidos de cadena ligera lambda: 1496_C09 secuencia de codificación λ2 (región variable en negrita)

ATGGCCTGGGCTCTGCTTTTCCTCACCCTCCTCACTCAGGGCACAGGGTCC
TGGGCC**CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCT**
GGACAGTCGATCACCATCTCCTGCAATGGAACCAGCAATGATGTTGG
TGGCTATGAATCTGTCTCCTGGTACCAACAACATCCCGGCAAAGCCC
CCAAAGTCGTGATTTATGATGTCAGTAAACGGCCCTCAGGGGTTTCT
AATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCCGGCAACACGGCCTCCCTGACCAT
CTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGGTGACTATTACTGCAAGTCTC
TGACAAGCACGAGACGTCGGGTTTTCGGCACTGGGACCAAGCTGACC
GTTCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTC
CTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTG
ACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCC
GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACA
AGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCC
CACAAAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGA
AGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 29)

1496_C09 (PG9) (TCN-109) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera lambda:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCG
ATCACCATCTCCTGCAATGGAACCAGCAATGATGTTGGTGGCTATGAATC
TGTCTCCTGGTACCAACAACATCCCGGCAAAGCCCCCAAAGTCGTGATTT
ATGATGTCAGTAAACGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCA
AGTCCGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGAC
GAGGGTGACTATTACTGCAAGTCTCTGACAAGCACGAGACGTCGGGTTTT
CGGCACTGGGACCAAGCTGACCGTTCTA (SEQ ID NO: 125)

1496_C09 (PG9) (TCN-109) secuencia de aminoácidos de cadena ligera lambda: proteína expresada con región variable en negrita.

QSALTQPASVSGSPGQSITISCNGTSNDVGGYESVSWYQQHPGKAPKVVI
YDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEGDYYCKSLTSTRRRV
FGTGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW
KADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 30)

1496_C09 (PG9) (TCN-109) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QSALTQPASVSGSPGQSITISC***NGTSNDVGGYESVS***WYQQHPGKAPKVVIY***DV***
SKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEGDYYC***KSLTSTRRRV***FGTGTK
LTVL (SEQ ID NO: 40)

1496_C09 (PG9) (TCN-109) CDR de Kabat de la cadena ligera lambda:

CDR 1: NGTSNDVGGYESVS (SEQ ID NO: 126)
CDR 2: DVSKRPS (SEQ ID NO: 127)
CDR 3: KSLTSTRRRV (SEQ ID NO: 45)

1496_C09 (PG9) (TCN-109) CDR de Chothia de la cadena ligera lambda:

CDR 1: NGTSNDVGGYESVS (SEQ ID NO: 126)
CDR 2: DVSKRPS (SEQ ID NO: 127)
CDR 3: KSLTSTRRRV (SEQ ID NO: 45)

El anticuerpo 1443_C16 (PG16) incluye una región variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 31), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 99, y una región variable de la cadena ligera (SEQ ID NO: 32) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 100.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 1443_C16 (PG16) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KYGMH (SEQ ID NO: 88), LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89) y EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 1443_C16 (PG16) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95) y SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 1443_C16 (PG16) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GFTFHK (SEQ ID NO: 266), LISDDGMRKY (SEQ ID NO: 267) y EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID: 6). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 1443_C16 (PG16) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95) y SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41).

El anticuerpo 1456_ P20 (PG20) incluye una región variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 33), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 101, y una región variable de la cadena ligera (SEQ ID NO: 34) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 106.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 1456_ P20 (PG20) tienen las siguientes secuencias por definición Kabat: SYAFT (SEQ ID NO: 104), MVTPIFGEAKYSQRFEG (SEQ ID NO: 105) y DRRAVPIATDNWLDP (SEQ ID NO: 9). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 1456_P20 (PG20) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: RASQTINNYLN (SEQ ID NO: 107), GASNLQN (SEQ ID NO: 108) y QQSFSTPRT (SEQ ID NO: 42).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 1456_P20 (PG20) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GGTFSS (SEQ ID NO: 268), MVTPIFGEAK (SEQ ID NO: 269) y DRRAVPIATDNWLDP (SEQ ID NO: 9). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 1456_P20 (PG20) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: RASQTINNYLN (SEQ ID NO: 107), GASNLQN (SEQ ID NO: 108) y QQSFSTPRT (SEQ ID NO: 42).

El anticuerpo 1460_G14 (PGG14) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 35), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 109, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 36) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 112.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 1460_G14 (PGG14) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: SYAFS (SEQ ID NO: 110), MITPVFGETKYAPRFQG (SEQ ID NO: 111) y DRRVVPMATDNWLDP (SEQ ID NO: 8). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 1460_G14 (PGG14) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: RASQTIHTYLN (SEQ ID NO: 113), GASTLQS (SEQ ID NO: 114), QQSYSTPRT (SEQ ID NO: 43).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 1460_G14 (PGG14) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GGAFSS (SEQ ID NO: 270), MITPVFGETK (SEQ ID NO: 271), DRRVVPMATDNWLDP (SEQ ID NO: 8). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 1460_G14 (PGG14) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: RASQTIHTYLN (SEQ ID NO: 113), GASTLQS (SEQ ID NO: 114), QQSYSTPRT (SEQ ID NO: 43).

El anticuerpo 1495_C14 (PGC14) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 37), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 115, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 38) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 119.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 1495_C14 (PGC14) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: DYYLH (SEQ ID NO: 116), LIDPENGEARYAEKFQG (SEQ ID NO: 117), GAVGADSGSWFDP (SEQ ID NO: 10). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 1495_C14 (PGC14) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: SGSKLGDKYVS (SEQ ID NO: 120), ENDRRPS (SEQ ID NO: 121) y QAWETTTTTFVF (SEQ ID NO: 44).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 1495_C14 (PGC14) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GYSFID (SEQ ID NO: 102), LIDPENGEAR (SEQ ID NO: 103), GAVGADSGSWFDP (SEQ ID NO: 10). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 1495_C14 (PGC14) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: SGSKLGDKYVS (SEQ ID NO: 120), ENDRRPS (SEQ ID NO: 121) y QAWETTTTTFVF (SEQ ID NO: 44).

El anticuerpo 1496_C09 (PG9) incluye una región variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 39), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 122, y una región variable de la cadena ligera (SEQ ID NO: 40) codificado por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 125.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 1496_C09 (PG9) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: RQGMH (SEQ ID NO: 123), FIKYDGSEKYHADSVWG (SEQ ID NO: 124), y EAGGPDYRNGYNYYDFYDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 7). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 1496_C09 (PG9) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: NGTSNDVGGYESVS (SEQ ID NO: 126), DVSKRPS (SEQ ID NO: 127) y KSLTSTRRRV (SEQ ID NO: 45).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 1496_C09 (PG9) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GFDFSR (SEQ ID NO: 118), FIKYDGSEKY (SEQ ID NO: 272) y EAGGPDYRNGYNYYDFYDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 7). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 1496_C09 (PG9) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: NGTSNDVGGYESVS (SEQ ID NO: 126), DVSKRPS (SEQ ID NO: 127) y KSLTSTRRRV (SEQ ID NO: 45).

Tabla 6A. Alineación de proteína de región variable de cadena pesada

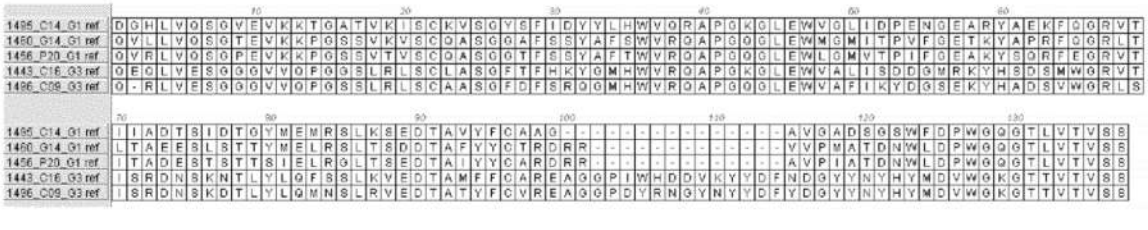
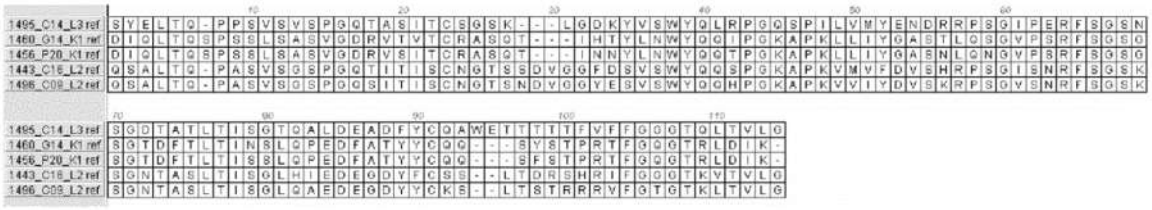


Tabla 6B. Alineación de proteína de región variable de cadena ligera



Se determinaron las secuencias de clones hermanos para el anticuerpo monoclonal humano 1443_C16 (PG16), incluidas las secuencias de las regiones variables de las cadenas pesada Gamma y ligera Kappa o Lambda. Además, se determinó la secuencia de cada uno de los polinucleótidos que codifican las secuencias de anticuerpos. A continuación se muestran las secuencias de polipéptidos y polinucleótidos de las cadenas pesadas gamma y las cadenas ligeras kappa, con los péptidos señal en el extremo N (o extremo 5') y las regiones constantes en el extremo C (o extremo 3') de las regiones variables, que se muestran en texto en negrita.

1469_M23 (PG16) (TCN-118) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: 1469_M23 secuencia de codificación γ3 (región variable en negrita)

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGCAACTCTGTTAAGAGTTGTG
AAGTGT**CAGGAAAAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCC**
GGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTTTAGCGTCTGGATTCACCTTTC
ACAAATATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCCTG
GAGTGGGTGGCACTCATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTC
AGACTCCATGTGGGGCCGAGTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGA
ACACTCTATATCTGCAATTCaGCAGCCTGAAAGTCGAAGACACGGCTA
TGTTCTTCTGTGCGAGAGAGGCTGGTGGGCCAATCTGGCATGACGAC
GTCAAATATTACGATTTTAATGACGGCTACTACAACTACCACTACATG
GACGTCTGGGGCAAGGGGACCACGGTCACCGtCTCCTCAGCGTCGACC
AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTCTGGCACCATCATCCAAGTCGACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG
TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC
CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTG
TGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG
GACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT
CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGA
CCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG
CCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGT
CAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCC
CATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC
AAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC
AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG
CTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGC
AGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 138)

1469_M23 (PG16) (TCN-118) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGAAAAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCGGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTTTAGCGTCTGGATTCACCTTTCACAAATATGGCA
TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCACTC
ATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCAGACTCCATGTGGGGCCG
AGTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACTCTATATCTGCAATTCaG

CAGCCTGAAAGTCGAAGACACGGCTATGTTCTTCTGTGCGAGAGAGGCTG
GTGGGCCAATCTGGCATGACGACGTCAAATATTACGATTTTAATGACGGC
TACTACAACTACCACTACATGGACGTCTGGGGCAAGGGGACCACGGTCAC
CGtCTCCTCA (SEQ ID NO: 128)

1469_M23 (PG16) (TCN-118) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

QEKLVESGGGVVQPGGSLRLSCLASGFTFHKYGMHWVRQAPGKGLEW
VALISDDGMRKYHSDSMWGRVTISRDNSKNTLYLQFSSLKVEDTAMFFC
AREAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 139)

1469_M23 (PG16) (TCN-118) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en cursiva en negrita)

QEKLVESGGGVVQPGGSLRLSCLAS***GFTFHK***YGMHWVRQAPGKGLEWVA***L***
ISDDGMRKYHSDSMWGRVTISRDNSKNTLYLQFSSLKVEDTAMFFCAR***EAG***
GPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDVWGKGTTVTVSS (SEQ ID NO: 140)

CDR de Kabat de la cadena pesada gamma 1469_M23 (PG16) (TCN-118):

CDR 1: KYGMH (SEQ ID NO: 88)
CDR 2: LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89)
CDR 3: EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)

1469_M23 (PG16) (TCN-118) CDR de Chotia de cadena pesada gamma:

CDR 1: GFTFHK (SEQ ID NO: 266)
CDR 2: LISDDGMRKY (SEQ ID NO: 267)
CDR 3: EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)

1469_M23 (PG16) (TCN-118) secuencia de nucleótidos de cadena ligera lambda): 1469_M23 λ2 secuencia codificadora (región variable en negrita)

ATGGCCTGGGCTCTGCTATTCCTCACCCTCTTCACTCAGGGCACAGGGTCC
TGGGGC**CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCT**
GGACAGACGATCACCATCTCCTGCAATGGAACCAGAAGTGACGTTGG
TGGATTTGACTCTGTCTCCTGGTACCAACAATCCCCAGGGAGAGCCC
CCAAAGTCATGGTTTTTGATGTCAGTCATCGGCCCTCAGGTATCTCTA
ATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCCGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC

TCTGGGCTCCACATTGAGGACGAGGGCGATTATTTCTGCTCTTCACT
GACAGACAGAAGCCATCGCATATTCGGCGGCGGGACCAAGCTGACC
GTTCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTC
CTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTG
ACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCC
GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACA
AGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCC
CACAAAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGA
AGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 141)

1469_M23 (PG16) (TCN-118) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera lambda:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGACG
ATCACCATCTCCTGCAATGGAACCAGAAGTGACGTTGGTGGATTTGACTC
TGTCTCCTGGTACCAACAATCCCCAGGGAGAGCCCCCAAAGTCATGGTTT
TTGATGTCAGTCATCGGCCCTCAGGTATCTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCA
AGTCCGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCACATTGAGGAC
GAGGGCGATTATTTCTGCTCTTCACTGACAGACAGAAGCCATCGCATATT
CGGCGGCGGGACCAAGCTGACCGTTCTA (SEQ ID NO: 129)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera lambda 1469_M23 (PG16) (TCN-118): proteína expresada con región variable en negrita.

QSALTQPASVSGSPGQTITISCNGTRSDVGGFDSVSWYQQSPGRAPKVMV
FDVSHRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLHIEDEGDYFCSSLTDRSHRIFG
GGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA
DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTV
EKTVAPTECS (SEQ ID NO: 142)

1469_M23 (PG16) (TCN-118) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QSALTQPASVSGSPGQTITISC***NGTRSDVGGFDSVS***WYQQSPGRAPKVMVF***D***
VSHRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLHIEDEGDYFC***SSLTDRSHRI***FGGGTKL
TVL (SEQ ID NO: 96)

1469_M23 (PG16) (TCN-118) CDR de Kabat de la cadena ligera lambda:

CDR 1: NGTRSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 92)
CDR 2: DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
CDR 3: SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)

1469_M23 (PG16) (TCN-118) CDR de Chothia de la cadena ligera lambda:

CDR 1: NGTRSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 92)
CDR 2: DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
CDR 3: SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)

1456_A12 (PG16) (TCN-117) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: 1456_A12 secuencia de codificación γ3 (región variable en negrita)

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGCAACTCTGTTAAGAGTTGTG
AAGTGT**CACGAACAACTGGTGGAGGCCGGGGGAGGCGTGGTCCAGC**
CGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTTTAGCGTCTGGATTCACGTTT
CACAAATATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCCT
GGAGTGGGTGGCACTCATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATT
CAGACTCCATGTGGGGCCGAGTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG
AACACTCTTTATCTGCAATTCAGCAGCCTGAGAGTCGAAGACACGGC
TATGTTCTTCTGTGCGAGAGAGGCCGGTGGGCCAATCTGGCATGACG
ACGTCAAATATTACGATTTTAATGACGGCTACTACAACTATCACTACA
TGGACGTCTGGGGCAAGGGGACCAAGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCG
ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCTGGCACCATCATCCAAGTCGACCTCT
GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACC
GGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCT
TCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA
CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT
CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTT
GTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT
CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT
GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGG
TCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCAT
CTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC
CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT
CAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG
CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG
GCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA
CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 46)

1456_A12 (PG16) (TCN-117) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CACGAACAACTGGTGGAGGCCGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCGGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTTTAGCGTCTGGATTCACGTTTCACAAATATGGCA
TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCACTC
ATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCAGACTCCATGTGGGGCCG
AGTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACTCTTTATCTGCAATTCA
GCAGCCTGAGAGTCGAAGACACGGCTATGTTCTTCTGTGCGAGAGAGGCC
GGTGGGCCAATCTGGCATGACGACGTCAAATATTACGATTTTAATGACGG

CTACTACAACTATCACTACATGGACGTCTGGGGCAAGGGGACCAAGGTCA
CCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 130)

1456_A12 (PG16) (TCN-117) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

HEQLVEAGGGVVQPGGSLRLSCLASGFTFHKYGMHWVRQAPGKGLEW
VALISDDGMRKYHSDSMWGRVTISRDNSKNTLYLQFSSLRVEDTAMFFC
AREAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDVWGKGTKVTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 47)

Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada de la cadena pesada 1456_A12 (PG16) (TCN-117): (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

HEQLVEAGGGVVQPGGSLRLSCLAS***GFTFHK***YGMHWVRQAPGKGLEWVA***L***
ISDDGMRKYHSDSMWGRVTISRDNSKNTLYLQFSSLRVEDTAMFFCAR***EAG***
GPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDVWGKGTKVTVSS (SEQ ID NO: 48)

CDR de Kabat de la cadena pesada gamma 1456_A12 (PG16) (TCN-117):

CDR 1: KYGMH (SEQ ID NO: 88)
CDR 2: LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89)
CDR 3: EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)

1456_A12 (PG16) gamma:

CDR 1: GFTFHK (SEQ ID NO: 266)
CDR 2: LISDDGMRKY (SEQ ID NO: 267)
CDR 3: EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)

1456_A12 (PG16) secuencia de nucleótido de cadena ligera lambda: secuencia de codificación 1456_A12 λ2 (región variable en negrita)

ATGGCCTGGGCTTGCTATTCCTCACCCTCTTCACTCAGGGCACAGGGTCCT
GGGGC**CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCT**
GGACAGACGATCACCATCTCCTGCAATGGAACCAGCCGTGACGTTGG
TGGATTTGACTCTGTCTCCTGGTATCAACAATCCCCAGGGAAAGCCC
CCAAAGTCATGGTTTTTGATGTCAGTCATCGGCCCTCAGGTATGTCTA
ATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCCGGCAACACGGCCTCCCTGACCATT
TCTGGGCTCCACATTGAGGACGAGGGCGATTATTTCTGCTCTTCATT
GACAGACAGAAGCCATCGCATATTCGGCGGCGGGACCAAGCTGACC

GTTCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTC
CTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTG
ACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCC
GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACA
AGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCC
CACAAAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGA
AGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 49)

1456_A12 (PG16) (TCN-117) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera lambda:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGACG
ATCACCATCTCCTGCAATGGAACCAGCCGTGACGTTGGTGGATTTGACTCT
GTCTCCTGGTATCAACAATCCCCAGGGAAAGCCCCCAAAGTCATGGTTTT
TGATGTCAGTCATCGGCCCTCAGGTATGTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAA
GTCCGGCAACACGGCCTCCCTGACCATTTCTGGGCTCCACATTGAGGACG
AGGGCGATTATTTCTGCTCTTCATTGACAGACAGAAGCCATCGCATATTCG
GCGGCGGGACCAAGCTGACCGTTCTA (SEQ ID NO: 131)

1456_A12 (PG16) (TCN-117) secuencia de aminoácidos de cadena ligera lambda: proteína expresada con región variable en negrita.

QSALTQPASVSGSPGQTITISCNGTSRDVGGFDSVSWYQQSPGKAPKVMV
FDVSHRPSGMSNRFSGSKSGNTASLTISGLHIEDEGDYFCSSLTDRSHRIF
GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW
KADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGS
TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 50)

1456_A12 (PG16) (TCN-117) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QSALTQPASVSGSPGQTITISC***<u>NGTSRDVGGFDSVS</u>***WYQQSPGKAPKVMVF***<u>D</u>***
<u>VSHRPS</u>GMSNRFSGSKSGNTASLTISGLHIEDEGDYFC***<u>SSLTDRSHRI</u>***FGGGTK
LTVL (SEQ ID NO: 51)

1456_A12 (PG16) (TCN-117) CDR de Kabat de la cadena ligera lambda:

CDR 1: NGTSRDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 93)
CDR 2: DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
CDR 3: SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)

1456_A12 (PG16) (TCN-117) CDR de Chothia de la cadena ligera lambda:

CDR 1: NGTSRDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 93)
CDR 2: DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
CDR 3: SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)

1503_H05 (PG16) (TCN-119) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación 1503_H05 γ3 (región variable en negrita)

ATGGAGTTTGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGCAACTCTGTTAAGAGTTGTGA
AGTGT**CAGGAAAAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCG**
GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTTTAGCGTCTGGATTCACCTTTCA
CAAATATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCCTGG
AGTGGGTGGCACTCATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCA
GACTCCATGTGGGGCCGAGTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA
CACTTTATATCTGCAATTCAGCAGCCTGAAAGTCGAAGACACGGCTA
TGTTCTTCTGTGCGAGAGAGGCTGGTGGGCCAATCTGGCATGACGAC
GTCAAATATTACGATTTTAATGACGGCTACTACAATTACCACTACATG
GACGTCTGGGGCAAGGGGACCATTGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGAC
CAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCTGGCACCATCATCCAAGTCGACCTCTG
GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG
GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT
CCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA
CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT
CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTT
GTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT
CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT
GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGG
TCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCAT
CTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC
CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT
CAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG
CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG
GCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA
CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 52)

1503_H05 (PG16) (TCN-119) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGAAAAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCGGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTTTAGCGTCTGGATTCACCTTTCACAAATATGGCA
TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCACTC
ATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCAGACTCCATGTGGGGCCG
AGTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACTTTATATCTGCAATTCA
GCAGCCTGAAAGTCGAAGACACGGCTATGTTCTTCTGTGCGAGAGAGGCT
GGTGGGCCAATCTGGCATGACGACGTCAAATATTACGATTTTAATGACGG
CTACTACAATTACCACTACATGGACGTCTGGGGCAAGGGGACCATTGTCA
CCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 132)

1503_H05 (PG16) (TCN-119) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

QEKLVESGGGVVQPGGSLRLSCLASGFTFHKYGMHWVRQAPGKGLEW
VALISDDGMRKYHSDSMWGRVTISRDNSKNTLYLQFSSLKVEDTAMFFC
AREAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDVWGKGTIVTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 53).

1503_H05 (PG16) (TCN-119) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QEKLVESGGGVVQPGGSLRLSCLAS***GFTFHK***<u>YGMH</u>WVRQAPGKGLEWVA***L***
<u>***ISDDGMRKY***</u><u>HSDSMWG</u>RVTISRDNSKNTLYLQFSSLKVEDTAMFFCAR<u>***EAG***</u>
<u>***GPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV***</u>WGKGTIVTVSS (SEQ ID NO: 54)

1503_H05 (PG16) (TCN-119) CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: KYGMH (SEQ ID NO: 88)
CDR 2: LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89)
CDR 3: EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)

1503_H05 (PG16) (TCN-119) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GFTFHK (SEQ ID NO: 266)
CDR 2: LISDDGMRKY (SEQ ID NO: 267)
CDR 3: EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)

1503_H05 (PG16) (TCN-119) secuencia de nucleótidos de cadena ligera lambda: 1503_H05 Secuencia de codificación λ2 (región variable en negrita)

ATGGCCTGGGCTTGCTATTCCTCACCCTCTTCACTCAGGGCACAGGGTCCT
GGGGCCAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCT
GGACAGACGATCACCATCTCCTGCAATGGAACCAGAAGTGACGTTGG
TGGATTTGACTCTGTCTCCTGGTACCAACAATCCCCAGGGAAAGCCC
CCAAAGTCATGGTTTTTGATGTCAGTCATCGGCCCTCAGGTATCTCTA
ATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCCGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCACATTGAGGACGAGGGCGATTATTTCTGCTCTTCACT
GACAGACAGAAGCCATCGCATATTCGGCGGCGGGACCAAGGTGACC
GTTCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTC
CTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTG
ACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCC
GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACA
AGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCC
CACAAAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGA
AGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 55)

1503_H05 (PG16) (TCN-119) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera lambda:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGACG
ATCACCATCTCCTGCAATGGAACCAGAAGTGACGTTGGTGGATTTGACTC
TGTCTCCTGGTACCAACAATCCCCAGGGAAAGCCCCCAAAGTCATGGTTT
TTGATGTCAGTCATCGGCCCTCAGGTATCTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCA
AGTCCGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCACATTGAGGAC
GAGGGCGATTATTTCTGCTCTTCACTGACAGACAGAAGCCATCGCATATT
CGGCGGCGGGACCAAGGTGACCGTTCTA (SEQ ID NO: 133)

1503_H05 (PG16) (TCN-119) secuencia de aminoácidos de cadena ligera lambda: proteína expresada con región variable en negrita.

QSALTQPASVSGSPGQTITISCNGTRSDVGGFDSVSWYQQSPGKAPKVMV
FDVSHRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLHIEDEGDYFCSSLTDRSHRIFG
GGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK
ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGST
VEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 56)

1503_H05 (PG16) (TCN-119) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QSALTQPASVSGSPGQTITISC***<u>NGTRSDVGGFDSVS</u>***WYQQSPGKAPKVMVF***<u>D</u>***
<u>VSHRPS</u>GISNRFSGSKSGNTASLTISGLHIEDEGDYFC***<u>SSLTDRSHRI</u>***FGGGTK
VTVL (SEQ ID NO: 57)

1503_H05 (PG16) (TCN-119) CDR de Kabat de la cadena ligera de lambda:

CDR 1: NGTRSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 92)
CDR 2: DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
CDR 3: SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)

1503_H05 (PG16) (TCN-119) CDR de Chothia de la cadena ligera de lambda:

CDR 1: NGTRSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 92)
CDR 2: DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
CDR 3: SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)

1489_I13 (PG16) (TCN-120) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación 1489_I13 γ3 (región variable en negrita)

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGCAACTCTGTTAAGAGTTGTG
AAGTGT**CAGGAACAACTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCC**
GGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTTTAGCGTCTGGATTCACGTTTC

ACAAATATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCCTG
GAGTGGGTGGCACTCATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTC
AAACTCCATGTGGGGCCGAGTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGA
ACACTCTTTATCTGCAATTCAGCAGCCTGAAAGTCGAAGACACGGCT
ATGTTCTTCTGTGCGAGAGAGGCTGGTGGGCCAATCTGGCATGACGA
CGTCAAATATTACGATTTTAATGACGGCTACTACAACTACCACTACAT
GGACGTCTGGGGCAAGGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGA
CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCTGGCACCATCATCCAAGTCGACCTCTG
GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG
GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT
CCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA
CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT
CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTT
GTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT
CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT
GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGG
TCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCAT
CTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC
CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT
CAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG
CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG
GCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA
CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 58)

1489_I13 (PG16) (TCN-120) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGAACAACTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCGGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTTTAGCGTCTGGATTCACGTTTCACAAATATGGCA
TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCACTC
ATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCAAACTCCATGTGGGGCCG
AGTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACTCTTTATCTGCAATTCA
GCAGCCTGAAAGTCGAAGACACGGCTATGTTCTTCTGTGCGAGAGAGGCT
GGTGGGCCAATCTGGCATGACGACGTCAAATATTACGATTTTAATGACGG
CTACTACAACTACCACTACATGGACGTCTGGGGCAAGGGGACCACGGTCA
CCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 134)

Secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma 1489_I13 (PG16) (TCN-120): proteína expresada con región variable en negrita.

QEQLLESGGGVVQPGGSLRLSCLASGFTFHKYGMHWVRQAPGKGLEW
VALISDDGMRKYHSNSMWGRVTISRDNSKNTLYLQFSSLKVEDTAMFFC
AREAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 59)

1489_I13 (PG16) (TCN-120) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QEQLLESGGGVVQPGGSLRLSCLAS***GFTFH*****K**YGMH**WVRQAPGKGLEWVA*****L***
ISDDGMRKYHSNSMWGRVTISRDNSKNTLYLQFSSLKVEDTAMFFCAR***EAG***
GPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDVWGKGTTVTVSS (SEQ ID NO: 60)

1489_I13 (PG16) (TCN-120) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: KYGMH (SEQ ID NO: 88)
CDR 2: LISDDGMRKYHSNSMWG (SEQ ID NO: 98)
CDR 3: EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)

1489_I13 (PG16) (TCN-120) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GFTFHK (SEQ ID NO: 266)
CDR 2: LISDDGMRKY (SEQ ID NO: 267)
CDR 3: EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)

1489_I13 (PG16) (TCN-120) secuencia de nucleótidos de cadena ligera lambda: secuencia de codificación 1489_I13 λ2 (región variable en negrita)

ATGGCCTGGGCTCTGCTATTCCTCACCCTCTTCACTCAGGGCACAGGGTCC
CGGGGC**CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCT**
GGACAGACGATCACCATCTCCTGCAATGGAACCAGCAGTGACGTTGG
TGGATTTGACTCTGTCTCCTGGTATCAACAATCCCCAGGGAAAGCCC
CCAAAGTCATGGTTTTTGATGTCAGTCATCGGCCCTCAGGTATCTCTA
ATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCCGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCACATTGAGGACGAGGGCGATTATTTCTGCTCTTCACT
GACAGACAGAAGCCATCGCATATTCGGCGGCGGGACCAAGGTGACC
GTTCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTC
CTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTG
ACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCC

GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACA
AGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCC
CACAAAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGA
AGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 61)

1489_I13 (PG16) (TCN-120) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera lambda:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGACG
ATCACCATCTCCTGCAATGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGATTTGACTC
TGTCTCCTGGTATCAACAATCCCCAGGGAAAGCCCCCAAAGTCATGGTTT
TTGATGTCAGTCATCGGCCCTCAGGTATCTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCA
AGTCCGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCACATTGAGGAC
GAGGGCGATTATTTCTGCTCTTCACTGACAGACAGAAGCCATCGCATATT
CGGCGGCGGGACCAAGGTGACCGTTCTA (SEQ ID NO: 135)

1489_I13 (PG16) (TCN-120) secuencia de aminoácidos de cadena ligera lambda: proteína expresada con región variable en negrita.

QSALTQPASVSGSPGQTITISCNGTSSDVGGFDSVSWYQQSPGKAPKVMV
FDVSHRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLHIEDEGDYFCSSLTDRSHRIFG
GGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK
ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGST
VEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 14)

1489_I13 (PG16) (TCN-120) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva).

QSALTQPASVSGSPGQTITISC***NGTSSDVGGFDSVS***WYQQSPGKAPKVMVF***D***
VSHRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLHIEDEGDYFC***SSLTDRSHRI***FGGGTK
VTVL (SEQ ID NO: 32)

1489_I13 (PG16) (TCN-120) CDR de Kabat de cadena ligera lambda:

CDR 1: NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97)
CDR 2: DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
CDR 3: SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)

1489_I13 (PG16) (TCN-120) CDR de Chothia de la cadena ligera lambda:

CDR 1: NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97)
CDR 2: DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
CDR 3: SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)

1480_I08 secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: 1480_I08 γ3 secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGAGTTTGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGCAACTCTGTTAAGAGTTGTGA
AGTGT**CAGGAACAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCG**
GGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTTTAGCGTCTGGATTCACGTTTCA
CAAATATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCCTGG
AGTGGGTGGCACTCATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCA
GACTCCATGTGGGGCCGAGTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAA
CACTCTTTATCTGCAATTCAGCAGCCTGAAAGTCGAAGACACGGCTA
TGTTCTTCTGTGCGAGAGAGGCTGGTGGGCCAATCTGGCATGACGAC

GTCAAATATTACGATTTTAATGACGGCTACTACAACTACCACTACATG
GACGTCTGGGGCAAGGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGAC
CAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCTGGCACCATCATCCAAGTCGACCTCTG
GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG
GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT
CCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA
CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT
CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTT
GTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT
CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT
GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGG
TCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCAT
CTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC
CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT
CAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG
CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG
GCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA
CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 64)

1480_I08 secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGAACAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCGGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTTTAGCGTCTGGATTCACGTTTCACAAATATGGCA
TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCACTC
ATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCAGACTCCATGTGGGGCCG
AGTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACTCTTTATCTGCAATTCA
GCAGCCTGAAAGTCGAAGACACGGCTATGTTCTTCTGTGCGAGAGAGGCT
GGTGGGCCAATCTGGCATGACGACGTCAAATATTACGATTTTAATGACGG
CTACTACAACTACCACTACATGGACGTCTGGGGCAAGGGGACCACGGTCA
CCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 136)

1480_I08 de secuencia de aminoácidos de la cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

QEQLVESGGGVVQPGGSLRLSCLASGFTFHKYGMHWVRQAPGKGLEW
VALISDDGMRKYHSDSMWGRVTISRDNSKNTLYLQFSSLKVEDTAMFFC
AREAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 65)

1480_I08 secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QEQLVESGGGVVQPGGSLRLSCLAS***GFTFHK***YGMHWVRQAPGKGLEWVA***L***
ISDDGMRKYHSDSMWGRVTISRDNSKNTLYLQFSSLKVEDTAMFFCAR***EAG***
GPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDVWGKGTTVTVSS (SEQ ID NO: 31)

1480_I08 CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: KYGMH (SEQ ID NO: 88)
CDR 2: LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89)
CDR 3: EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)

1480_I08 CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GFTFHK (SEQ ID NO: 266)
CDR 2: LISDDGMRKY (SEQ ID NO: 267)
CDR 3: EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)

1480_I08 secuencia de nucleótidos de cadena ligera lambda: 1480_I08□□2 secuencia de codificación (la región variable en negrita)

ATGGCCTGGGCTCTGCTATTCGTCACCCTCCTCACTCAGGGCACAGGGTCC
TGGGGC**CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCT**
GGACAGACGATCACCATCTCCTGCAATGGAACCAGCAGTGACGTTGG
TGGATTTGACTCTGTCTCCTGGTATCAACAATCCCCAGGGAAAGCCC
CCAAAGTCATGGTTTTTGATGTCAGTCATCGGCCCTCAGGTATCTCTA
ATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCCGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCACATTGAGGACGAGGGCGATTATTTCTGCTCTTCACT
GACAGACAGAAGCCATCGCATATTCGGCGGCGGGACCAAGGTGACC
GTTCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTC
CTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTG
ACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCC
GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACA
AGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCC
CACAAAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGA
AGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 67)

1480_I08 secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera lambda:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGACG
ATCACCATCTCCTGCAATGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGATTTGACTC
TGTCTCCTGGTATCAACAATCCCCAGGGAAAGCCCCCAAAGTCATGGTTT
TTGATGTCAGTCATCGGCCCTCAGGTATCTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCA
AGTCCGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCACATTGAGGAC
GAGGGCGATTATTTCTGCTCTTCACTGACAGACAGAAGCCATCGCATATT
CGGCGGCGGGACCAAGGTGACCGTTCTA (SEQ ID NO: 137)

1480_I08 secuencia de aminoácidos de cadena ligera lambda: proteína expresada con región variable en negrita.

QSALTQPASVSGSPGQTITISCNGTSSDVGGFDSVSWYQQSPGKAPKVMV
FDVSHRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLHIEDEGDYFCSSLTDRSHRIFG
GGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK
ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGST
VEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 14)

1480_I08 secuencia de aminoácidos de región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QSALTQPASVSGSPGQTITISC***NGTSSDVGGFDSVS***WYQQSPGKAPKVMVF***D***
VSHRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLHIEDEGDYFC***SSLTDRSHRI***FGGGTK
VTVL (SEQ ID NO: 32)

1480_I08 CDR de Kabat de la cadena ligera lambda:

CDR 1: NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97)
CDR 2: DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
CDR 3: SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)

1480_I08 CDR de Chothia de la cadena ligera lambda:

CDR 1: NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97)
CDR 2: DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
CDR 3: SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)

El anticuerpo 1469_M23 (PG16) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 139), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 128, y una luz región variable de cadena (SEQ ID NO: 142) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 129.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 1469_M23 (PG16) tienen las siguientes secuencias por definiciones Kabat y Chothia: KYGMH (SEQ ID NO: 88), LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89) y EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 1469_M23 (PG16) tienen las siguientes secuencias según las definiciones de Kabat y Chothia: NGTRSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 92), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95) y SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41).

El anticuerpo 1456_A12 (PG16) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 47), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 130, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 50) codificada por el secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 131.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 1456_A12 (PG16) tienen las siguientes secuencias por definiciones de Kabat y Chothia: KYGMH (SEQ ID NO: 88), LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89) y EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 1456_A12 (PG16) tienen las siguientes secuencias según las definiciones de Kabat y Chothia: NGTSRDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 93), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95) y SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41).

El anticuerpo 1503_H05 (PG16) incluye una región de cadena pesada variable (SEQ ID NO: 53), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 132, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 56) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 133.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 1503_H05 (PG16) tienen las siguientes secuencias por definiciones de Kabat y Chothia: KYGMH (SEQ ID NO: 88), LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89) y EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 1503_H05 (PG16) tienen las siguientes secuencias según las definiciones de Kabat y Chothia: NGTRSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 92), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95) y SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41).

El anticuerpo 1489_I13 (PG16) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 59), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 134, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 14) codificada por el ácido nucleico de secuencia de ácido se muestra en la SEQ ID NO: 135.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 1489_I13 (PG16) tienen las siguientes secuencias por definiciones Kabat y de Chothia: KYGMH (SEQ ID NO: 88), LISDDGMRKYHSNSMWG (SEQ ID NO: 98) y EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 1489_I13 (PG16) tienen las siguientes secuencias según las definiciones de Kabat y Chothia: NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95) y SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41).

El anticuerpo 1480_I08 (PG16) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 65), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 136, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 14) codificada por el ácido nucleico de secuencia de ácido se muestra en la SEQ ID NO: 137.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 1480_I08 (PG16) tienen las siguientes secuencias por definiciones Kabat y de Chothia: KYGMH (SEQ ID NO: 88), LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89) y EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 1480_I08 (PG16) tienen las siguientes secuencias según las definiciones de Kabat y Chothia: NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95) y SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41).

Se determinaron las secuencias de anticuerpos monoclonales humanos adicionales, incluidas las secuencias de las regiones variables de las cadenas pesadas Gamma y Kappa o Lambda. Además, se determinó la secuencia de cada uno de los polinucleótidos que codifican las secuencias de anticuerpos. A continuación se muestran las secuencias de polipéptidos y polinucleótidos de las cadenas pesadas gamma y las cadenas ligeras kappa, con los péptidos señal en el extremo N (o extremo 5') y las regiones constantes en el extremo C (o extremo 3') de las regiones variables, que se muestran en texto en negrita.

4838_L06 (PGT-121) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTC
CTGTCA**CAGATGCAGTTACAGGAGTCGGGCCCCGGACTGGTGAAGCC**
TTCGGAAACCCTGTCCCTCACGTGCAGTGTGTCTGGTGCCTCCATAA
GTGACAGTTACTGGAGCTGGATCCGGCGGTCCCCAGGGAAGGGACTT
GAGTGGATTGGGTATGTCCACAAAAGCGGCGACACAAATTACAGCCC
CTCCCTCAAGAGTCGAGTCAACTTGTCGTTAGACACGTCCAAAAATC
AGGTGTCCCTGAGCCTTGTGGCCGCGACCGCTGCGGACTCGGGCAAA
TATTATTGCGCGAGAACACTGCACGGGAGGAGAATTTATGGAATCGT
TGCCTTCAATGAGTGGTTCACCTACTTCTACATGGACGTCTGGGGCA
ATGGGACTCAGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGG
TCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG
GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTAC
AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT
CCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG
AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAA
GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC
CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT
CCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT
CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT
ATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGA
GCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 62)

4838_L06 (PGT-121) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena pesada gamma:

CAGATGCAGTTACAGGAGTCGGGCCCCGGACTGGTGAAGCCTTCGGAAA
CCCTGTCCCTCACGTGCAGTGTGTCTGGTGCCTCCATAAGTGACAGTTACT
GGAGCTGGATCCGGCGGTCCCCAGGGAAGGGACTTGAGTGGATTGGGTAT
GTCCACAAAAGCGGCGACACAAATTACAGCCCCTCCCTCAAGAGTCGAGT
CAACTTGTCGTTAGACACGTCCAAAAATCAGGTGTCCCTGAGCCTTGTGG
CCGCGACCGCTGCGGACTCGGGCAAATATTATTGCGCGAGAACACTGCAC
GGGAGGAGAATTTATGGAATCGTTGCCTTCAATGAGTGGTTCACCTACTT
CTACATGGACGTCTGGGGCAATGGGACTCAGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 63)

4838_L06 (PGT-121) de la cadena gamma pesada de secuencia de aminoácidos: proteína expresada con región variable en negrita.

QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGY
VHKSGDTNYSPSLKSRVNLSLDTSKNQVSLSLVAATAADSGKYYCARTLH
GRRIYGIVAFNEWFTYFYMDVWGNGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 66)

4838_L06 (PGT-121) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVS***GASISD***SYWSWIRRSPGKGLEWIG***YVHK***
SGDTNYSPSLKSRVNLSLDTSKNQVSLSLVAATAADSGKYYCAR***TLHGRRIY***
GIVAFNEWFTYFYMDVWGNGTQVTVSS (SEQ ID NO: 79)

4838_L06 (PGT-121) CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: DSYWS (SEQ ID NO: 90)
CDR 2: YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO: 265)
CDR 3: TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 143)

4838_L06 -121) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GASISD (SEQ ID NO: 144)
CDR 2: YVHKSGDTN (SEQ ID NO: 145)
CDR 3: TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 143)

4838_L06 (PGT-121) secuencia de nucleótidos de cadena ligera lambda: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGCCTGGACCTTTCTCCTCCTCGGCCTCCTCTCTCACTGCACAGCCTCT
GTGACC**TCCGATATATCTGTGGCCCCAGGAGAGACGGCCAGGATTTC**
CTGTGGGGAAAAGAGCCTTGGAAGTAGAGCTGTACAATGGTATCAAC
ACAGGGCCGGCCAGGCCCCCTCTTTAATCATATATAATAATCAGGAC
CGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCCTGACTCCCC
TTTTGGGACCACGGCCACCCTGACCATCACCAGTGTCGAAGCCGGGG
ATGAGGCCGACTATTACTGTCATATATGGGATAGTAGAGTTCCCACC
AAATGGGTCTTCGGCGGAGGGACCACGCTGACCGTGTTAGGTCAGCC
CAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCA
AGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAG
CCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGT
GGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC
AGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAAAAGCTACA
GCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCC
TACAGAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 146)

4838_L06 (PGT-121) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera lambda:

TCCGATATATCTGTGGCCCCAGGAGAGACGGCCAGGATTTCCTGTGGGGA
AAAGAGCCTTGGAAGTAGAGCTGTACAATGGTATCAACACAGGGCCGGC
CAGGCCCCCTCTTTAATCATATATAATAATCAGGACCGGCCCTCAGGGAT
CCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCCTGACTCCCCTTTTGGGACCACGGCCAC

CCTGACCATCACCAGTGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTC
ATATATGGGATAGTAGAGTTCCCACCAAATGGGTCTTCGGCGGAGGGACC
ACGCTGACCGTGTTA (SEQ ID NO: 147)

4838_L06 (PGT-121) secuencia de aminoácidos de cadena ligera lambda: proteína expresada con región variable en negrita.

SDISVAPGETARISCGEKSLGSRAVQWYQHRAGQAPSLIIYNNQDRPSGIP
ERFSGSPDSPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWVFGGGTT
LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP
VKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTV
APTECS (SEQ ID NO: 148)

4838_L06 (PGT-121) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

SDISVAPGETARISC***GEKSLGSRAVQ***WYQHRAGQAPSLIIY***NNQDRPS***GIPERF
SGSPDSPFGTTATLTITSVEAGDEADYYC***HIWDSRVPTKWV***FGGGTTLTVL
(SEQ ID NO: 149)

4838_L06 (PGT-121) CDR de Kabat de cadena ligera lambda:

CDR 1: GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 150)
CDR 2: NNQDRPS (SEQ ID NO: 151)
CDR 3: HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 152)

4838_L06 (PGT-121) CDR de Chothia de la cadena ligera lambda:

CDR 1: GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 150)

CDR 2: NNQDRPS (SEQ ID NO: 151)
CDR 3: HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 152)

4873_E03 (PGT-121) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTC
CTGTC**CAGATGCAGTTACAGGAGTCGGGCCCCGGACTGGTGAAGCCT**
TCGGAAACCCTGTCCCTCACGTGCAGTGTGTCTGGTGCCTCCATAAG
TGACAGTTACTGGAGCTGGATCCGGCGGTCCCCAGGGAAGGGACTTG
AGTGGATTGGGTATGTCCACAAAAGCGGCGACACAAATTACATCCCC
TCCCTCAAGAGTCGAGTCAACTTGTCGTTAGACACGTCCAAAAATCA
GGTGTCCCTGAGCCTTGTGGCCGCGACCGCTGCGGACTCGGGCAAAT
ATTATTGCGCGAGAACACTGCACGGGAGGAGAATTTATGGAATCGTT
GCCTTCAATGAGTGGTTCACCTACTTCTACATGGACGTCTGGGGCAA
TGGGACTCAGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT
GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA

ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG
TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG
CTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACA
CCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACAC
ATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT
CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG
CGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC
AACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG
GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGA
GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA
CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA
TAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC
TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG
CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 62)

4873_E03 (PGT-121) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGATGCAGTTACAGGAGTCGGGCCCCGGACTGGTGAAGCCTTCGGAAA
CCCTGTCCCTCACGTGCAGTGTGTCTGGTGCCTCCATAAGTGACAGTTACT
GGAGCTGGATCCGGCGGTCCCCAGGGAAGGGACTTGAGTGGATTGGGTAT
GTCCACAAAAGCGGCGACACAAATTACAGCCCCTCCCTCAAGAGTCGAGT
CAACTTGTCGTTAGACACGTCCAAAAATCAGGTGTCCCTGAGCCTTGTGG
CCGCGACCGCTGCGGACTCGGGCAAATATTATTGCGCGAGAACACTGCAC
GGGAGGAGAATTTATGGAATCGTTGCCTTCAATGAGTGGTTCACCTACTT
CTACATGGACGTCTGGGGCAATGGGACTCAGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 63)

4873_E03 (PGT-121) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASIS
DSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDTNYIPSLKSRVNLSLDTSKNQVSL
SLVAATAADSGKYYCARTLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDVWGNGTQV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 66)

4873_E03 (PGT-121) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVS***GASISD***SYWSWIRRSPGKGLEWIG***YVHK***
SGDTNYSPSLKSRVNLSLDTSKNQVSLSLVAATAADSGKYYCAR***TLHGRRIY***
GIVAFNEWFTYFYMDVWGNGTQVTVSS (SEQ ID NO: 79)

4873_E03 (PGT-121) CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: DSYWS (SEQ ID NO: 90)
CDR 2: YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO: 265)
CDR 3: TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 143)

4873_E03 -121) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GASISD (SEQ ID NO: 144)
CDR 2: YVHKSGDTN (SEQ ID NO: 145)
CDR 3: TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 143)

4873_E03 (PGT-PG0 -73)) secuencia de nucleótidos de cadena ligera lambda: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGCCTGGACCTTTCTCCTCCTCGGCCTCCTCTCTCACTGCACAGCCTCT
GTGACC**TCCGATATATCTGTGGCCCCAGGAGAGACGGCCAGGATTTC**
CTGTGGGGAAAAGAGCCTTGGAAGTAGAGCTGTACAATGGTATCAAC
ACAGGGCCGGCCAGGCCCCCTCTTTAATCATATATAATAATCAGGAC
CGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCCTGACTCCCC
TTTTGGGACCACGGCCACCCTGACCATCACCAGTGTCGAAGCCGGGG
ATGAGGCCGACTATTACTGTCATATATGGGATAGTAGAGTTCCCACC
AAATGGGTCTTCGGCGGAGGGACCACGCTGACCGTGTTAGGTCAGCC
CAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCA
AGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAG
CCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGT
GGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC
AGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAAAAGCTACA
GCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCC
TACAGAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 146)

4873_E03 (PGT-121) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera lambda:

TCCGATATATCTGTGGCCCCAGGAGAGACGGCCAGGATTTCCTGTGGGGA
AAAGAGCCTTGGAAGTAGAGCTGTACAATGGTATCAACACAGGGCCGGC
CAGGCCCCCTCTTTAATCATATATAATAATCAGGACCGGCCCTCAGGGAT
CCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCCTGACTCCCCTTTTGGGACCACGGCCAC
CCTGACCATCACCAGTGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTC
ATATATGGGATAGTAGAGTTCCCACCAAATGGGTCTTCGGCGGAGGGACC
ACGCTGACCGTGTTA (SEQ ID NO: 147)

4873_E03 (PGT-121) secuencia de aminoácidos de cadena ligera lambda: proteína expresada con región variable en negrita.

MAWTFLLLGLLSHCTASVTSDISVAPGETARISCGEKSLGSRAVQWYQH
RAGQAPSLIIYNNQDRPSGIPERFSGSPDSPFGTTATLTITSVEAGDEADYY
CHIWDSRVPTKWVFGGGTTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVC
LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWK
SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 148)

4873_E03 (PGT-121) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

SDISVAPGETARISC***GEKSLGSRAVQ***WYQHRAGQAPSLIIY***NNQDRPS***GIPERF
SGSPDSPFGTTATLTITSVEAGDEADYYC***HIWDSRVPTKWV***FGGGTTLTVL
(SEQ ID NO: 149)

4873_E03 (PGT-121) CDR de Kabat de cadena ligera lambda:

CDR 1: GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 150)
CDR 2: NNQDRPS (SEQ ID NO: 151)
CDR 3: HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 152)

4873_E03 (PGT-121) CDR de Chothia de la cadena ligera lambda:

CDR 1: GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 150)
CDR 2: NNQDRPS (SEQ ID NO: 151)
CDR 3: HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 152)

4877_D15 (PGT-122) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTC
CTGTCC**CAGGTTCATCTGCAGGAGTCGGGCCCCGGACTGGTGAAGCC**
TTCGGAGACCCTGTCCCTCACGTGCAATGTGTCTGGGACCCTCGTGC
GTGATAACTACTGGAGCTGGATCAGACAACCCCTCGGGAAGCAACCT
GAGTGGATTGGCTATGTCCATGACAGCGGGGACACGAATTACAACCC
CTCCCTGAAGAGTCGAGTCCACTTATCGTTGGACAAGTCCAAAAACC
TGGTGTCCCTGAGGCTGACCGGCGTGACCGCCGCGGACTCGGCCATA
TATTATTGCGCGACAACAAAACACGGGAGGAGGATTTATGGCGTCGT
TGCCTTCAAAGAGTGGTTCACCTATTTCTACATGGACGTCTGGGGCA
AAGGGACTTCGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGG
TCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG
GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTAC
AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT
CCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG
AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAA
GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC
CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT
CCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT
CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT
ATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGA
GCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 153)

4877_D15 (PGT-122) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGTTCATCTGCAGGAGTCGGGCCCCGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGAC
CCTGTCCCTCACGTGCAATGTGTCTGGGACCCTCGTGCGTGATAACTACTG
GAGCTGGATCAGACAACCCCTCGGGAAGCAACCTGAGTGGATTGGCTATG
TCCATGACAGCGGGGACACGAATTACAACCCCTCCCTGAAGAGTCGAGTC
CACTTATCGTTGGACAAGTCCAAAAACCTGGTGTCCCTGAGGCTGACCGG
CGTGACCGCCGCGGACTCGGCCATATATTATTGCGCGACAACAAAACACG
GGAGGAGGATTTATGGCGTCGTTGCCTTCAAAGAGTGGTTCACCTATTTCT
ACATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACTTCGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 154)

4877_D15 (PGT-122) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVHLQESGPGLVKPSETLSLTCNVSGTLVR
DNYWSWIRQPLGKQPEWIGYVHDSGDTNYNPSLKSRVHLSLDKSKNLVS
LRLTGVTAADSAIYYCATTKHGRRIYGVVAFKEWFTYFYMDVWGKGTS
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 155)

4877_D15 (PGT-122) secuencia de aminoácidos de región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCNVS***GTLVRD***NYWSWIRQPLGKQPEWIG***YVH***
DSGDTNYNPSLKSRVHLSLDKSKNLVSLRLTGVTAADSAIYYCAT***TKHGRRI***
YGVVAFKEWFTYFYMDVWGKGTSVTVSS (SEQ ID NO: 156)

4877_D15 (-122 PGT) CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: DNYWS (SEQ ID NO: 261)
CDR 2: YVHDSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 157)
CDR 3: TKHGRRIYGVVAFKEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 262)

4877_D15 (PGT-122) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GTLVRD (SEQ ID NO: 263)
CDR 2: YVHDSGDTN (SEQ ID NO: 264)
CDR 3: TKHGRRIYGVVAFKEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 262)

4877_D15 (PGT-122) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera lambda: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGCCTGGACCGTTCTCCTCCTCGGCCTCCTCTCTCACTGCACAGGCGCG
GTGTCT**ACCTTTGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATTACT**
TGTGGGGAAGAGAGCCTTGGAAGTAGATCTGTTATTTGGTATCAACA
GAGGCCAGGCCAGGCCCCTTCATTAATCATCTATAATAATAATGACC
GGCCCTCAGGGATTCCTGACCGATTTTCTGGGTCCCCTGGCTCCACT
TTTGGGACCACGGCCACCCTGACCATCACCAGTGTCGAAGCCGGGGA
TGAGGCCGACTATTATTGTCATATCTGGGATAGTAGACGACCAACCA
ATTGGGTCTTCGGCGAAGGGACCACACTGATCGTGTTAGGTCAGCCCA
AGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAG
CCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCC
GTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGG
AGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAG
CTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAAAAGCTACAGCT
GCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTAC
AGAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 158)

4877_D15 (PGT-122) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera lambda:

ACCTTTGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATTACTTGTGGGGA
AGAGAGCCTTGGAAGTAGATCTGTTATTTGGTATCAACAGAGGCCAGGCC
AGGCCCCTTCATTAATCATCTATAATAATAATGACCGGCCCTCAGGGATTC
CTGACCGATTTTCTGGGTCCCCTGGCTCCACTTTTGGGACCACGGCCACCC
TGACCATCACCAGTGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCAT
ATCTGGGATAGTAGACGACCAACCAATTGGGTCTTCGGCGAAGGGACCAC
ACTGATCGTGTTA (SEQ ID NO: 159)

4877_D15 (PGT-122) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera lambda: proteína expresada con región variable en negrita.

MAWTVLLLGLLSHCTGAVSTFVSVAPGQTARITCGEESLGSRSVIWYQQ
RPGQAPSLIIYNNNDRPSGIPDRFSGSPGSTFGTTATLTITSVEAGDEADYY
CHIWDSRRPTNWVFGEGTTLIVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVC
LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWK
SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 160)

4877_D15 (PGT-122) secuencia de aminoácidos de región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

TFVSVAPGQTARITC***GEESLGSRSVI***WYQQRPGQAPSLIIY***NNNDRPS***GIPDRF
SGSPGSTFGTTATLTITSVEAGDEADYYC***HIWDSRRPTNWV***FGEGTTLIVL
(SEQ ID NO: 161)

4877_D15 (PGT-122) CDR de Kabat de la cadena ligera lambda:

CDR 1: GEESLGSRSVI (SEQ ID NO: 162)
CDR 2: NNNDRPS (SEQ ID NO: 163)
CDR 3: HIWDSRRPTNWV (SEQ ID NO: 164)

4877_D15 (PGT-122) CDR de Chothia de la cadena ligera lambda:

CDR 1: GEESLGSRSVI (SEQ ID NO: 162)
CDR 2: NNNDRPS (SEQ ID NO: 163)
CDR 3: HIWDSRRPTNWV (SEQ ID NO: 164)

4858_P08 (PGT-123) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGATCTTCCTTCTCCTGGTGGCAACTCCCAGATGGGTC
GAGTCC**CAGCTGCACCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGGCTGGTGAAGCC**
TCCGGAGACCCTGTCCCTCACGTGTAGTGTGTCTGGCGCCTCCATCA
ATGATGCCTATTGGAGTTGGATTCGGCAGTCCCCAGGGAAGCGGCCT
GAGTGGGTTGGATATGTCCATCACAGCGGTGACACAAATTATAATCC
CTCACTCAAGAGGCGCGTCACGTTTTCATTAGACACGGCCAAGAATG
AAGTGTCCCTGAAATTAGTAGACCTGACCGCTGCGGACTCGGCCACA
TATTTTTGTGCGCGAGCACTTCACGGGAAGAGGATTTATGGGATAGT
TGCCCTCGGAGAGTTGTTCACCTACTTCTACATGGACGTCTGGGGCA
AGGGGACTGCGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGG
TCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG
GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTAC
AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT
CCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG
AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAA
GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC
CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT
CCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT
CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT
ATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGA
GCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 165)

4858_P08 (PGT-123) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGCTGCACCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGGCTGGTGAAGCCTCCGGAGA
CCCTGTCCCTCACGTGTAGTGTGTCTGGCGCCTCCATCAATGATGCCTATT
GGAGTTGGATTCGGCAGTCCCCAGGGAAGCGGCCTGAGTGGGTTGGATAT
GTCCATCACAGCGGTGACACAAATTATAATCCCTCACTCAAGAGGCGCGT
CACGTTTTCATTAGACACGGCCAAGAATGAAGTGTCCCTGAAATTAGTAG
ACCTGACCGCTGCGGACTCGGCCACATATTTTTGTGCGCGAGCACTTCAC
GGGAAGAGGATTTATGGGATAGTTGCCCTCGGAGAGTTGTTCACCTACTT
CTACATGGACGTCTGGGGCAAGGGGACTGCGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ
ID NO: 166)

4858_P08 (PGT-123) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

MKHLWIFLLLVATPRWVESQLHLQESGPGLVKPPETLSLTCSVSGASIND
AYWSWIRQSPGKRPEWVGYVHHSGDTNYNPSLKRRVTFSLDTAKNEVS
LKLVDLTAADSATYFCARALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDVWGKGTA
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 167)

4858_P08 (PGT-123) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QLHLQESGPGLVKPPETLSLTCSVS***GASIND***<u>DAYWS</u>WIRQSPGKRPEWVG***<u>YVH</u>***
<u>HSGDTN</u><u>YNPSLKR</u>RVTFSLDTAKNEVSLKLVDLTAADSATYFCAR***<u>ALHGKRI</u>***
<u>YGIVALGELFTYFYMDV</u>WGKGTAVTVSS (SEQ ID NO: 168)

4858_P08 CDR de Kabat de cadena pesada gamma (PGT-123):

CDR 1: DAYWS (SEQ ID NO: 169)
CDR 2: YVHHSGDTNYNPSLKR (SEQ ID NO: 170)
CDR 3: ALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDV (SEQ ID NO: 171)

(**]** 4858_P08 -123) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GASIND (SEQ ID NO: 172)
CDR 2: YVHHSGDTN (SEQ ID NO: 173)
CDR 3: ALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDV (SEQ ID NO: 171)

4858_P08 (PGT-123) secuencia de nucleótidos de cadena ligera lambda: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGCCTGGACCGTTCTCCTCCTCGGCCTCCTCTCTCACTGCACAGGCTCT
CTGGCC**TCCTCTATGTCCGTGTCCCCGGGGGAGACGGCCAAGATCTC**
CTGTGGAAAAGAGAGCATTGGTAGCAGAGCTGTGCAATGGTATCAGC
AGAAGCCAGGCCAGCCCCCCTCATTGATTATCTATAATAATCAGGAC
CGCCCCGCAGGGGTCCCTGAGCGATTCTCTGCCTCCCCTGACTTCCG
TCCTGGGACCACGGCCACCCTGACCATCACCAATGTCGACGCCGAGG
ATGAGGCCGACTATTACTGTCATATATATGATGCTAGAGGTGGCACC
AATTGGGTCTTCGACAGAGGGACCACACTGACCGTCTTAGGTCAGCCC
AAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAA
GCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGC
CGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTG
GAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCA
GCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAAAAGCTACAGC
TGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTA
CAGAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 174)

4858_P08 (PGT-123) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera lambda:

TCCTCTATGTCCGTGTCCCCGGGGGAGACGGCCAAGATCTCCTGTGGAAA
AGAGAGCATTGGTAGCAGAGCTGTGCAATGGTATCAGCAGAAGCCAGGC
CAGCCCCCCTCATTGATTATCTATAATAATCAGGACCGCCCCGCAGGGGT
CCCTGAGCGATTCTCTGCCTCCCCTGACTTCCGTCCTGGGACCACGGCCAC
CCTGACCATCACCAATGTCGACGCCGAGGATGAGGCCGACTATTACTGTC
ATATATATGATGCTAGAGGTGGCACCAATTGGGTCTTCGACAGAGGGACC
ACACTGACCGTCTTA (SEQ ID NO: 175)

4858_P08 (PGT-123) secuencia de aminoácidos de cadena ligera lambda: proteína expresada con región variable en negrita.

MAWTVLLLGLLSHCTGSLASSMSVSPGETAKISCGKESIGSRAVQWYQQ
KPGQPPSLIIYNNQDRPAGVPERFSASPDFRPGTTATLTITNVDAEDEADY
YCHIYDARGGTNWVFDRGTTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLV
CLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQW
KSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 176)

4858_P08 (PGT-123) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

SSMSVSPGETAKISC***GKESIGSRAVQ***WYQQKPGQPPSLIIY***NNQDRPA***GVPER
FSASPDFRPGTTATLTITNVDAEDEADYYC***HIYDARGGTNWV***FDRGTTLTVL
(SEQ ID NO: 177)

4858_P08 (PGT-123) CDR de Kabat de la cadena ligera lambda:

CDR 1: GKESIGSRAVQ (SEQ ID NO: 178)
CDR 2: NNQDRPA (SEQ ID NO: 179)
CDR 3: HIYDARGGTNWV (SEQ ID NO: 180)

4858_P08 (PGT-123) CDR de Chothia de la cadena ligera lambda:

CDR 1: GKESIGSRAVQ (SEQ ID NO: 178)
CDR 2: NNQDRPA (SEQ ID NO: 179)
CDR 3: HIYDARGGTNWV (SEQ ID NO: 180)

5123_A06 (PGT-125) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCTTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGCGTC
CTGTCC**CAGTCGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCACGACTGGTGGAGGC**
CTCGGAGACCCTGTCACTCACGTGCAATGTGTCCGGCGAGTCCACTG
GTGCCTGTACTTATTTCTGGGGCTGGGTCCGGCAGGCCCCAGGGAAG
GGGCTGGAGTGGATCGGGAGTTTGTCCCATTGTCAGAGTTTCTGGGG
TTCCGGTTGGACCTTCCACAACCCGTCTCTCAAGAGTCGACTCACGA
TTTCACTCGACACGCCCAAGAATCAGGTCTTCCTCAAGCTCACTTCTC
TGACTGCCGCGGACACGGCCACTTACTACTGTGCGCGATTCGACGGC
GAAGTCTTGGTCTATAATCATTGGCCAAAGCCGGCCTGGGTGGACCT
CTGGGGCCGCGGAATACCGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGG
CCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCA
CAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG
GTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGC
TGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC
CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAA
AACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGT
CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA
CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC
AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA
GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 181)

5123_A06 (PGT-125) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGTCGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCACGACTGGTGGAGGCCTCGGAGA
CCCTGTCACTCACGTGCAATGTGTCCGGCGAGTCCACTGGTGCCTGTACTT
ATTTCTGGGGCTGGGTCCGGCAGGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATC
GGGAGTTTGTCCCATTGTCAGAGTTTCTGGGGTTCCGGTTGGACCTTCCAC
AACCCGTCTCTCAAGAGTCGACTCACGATTTCACTCGACACGCCCAAGAA
TCAGGTCTTCCTCAAGCTCACTTCTCTGACTGCCGCGGACACGGCCACTTA
CTACTGTGCGCGATTCGACGGCGAAGTCTTGGTCTATAATCATTGGCCAA
AGCCGGCCTGGGTGGACCTCTGGGGCCGCGGAATACCGGTCACCGTCTCC
TCA (SEQ ID NO: 182)

5123_A06 (PGT-125) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

MKHLWFFFLLVAAPRCVLSQSQLQESGPRLVEASETLSLTCNVSGESTG
ACTYFWGWVRQAPGKGLEWIGSLSHCQSFWGSGWTFHNPSLKSRLTIS
LDTPKNQVFLKLTSLTAADTATYYCARFDGEVLVYNHWPKPAWVDLW
GRGIPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 183)

5123_A06 (PGT-125) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QSQLQESGPRLVEASETLSLTCNVS***GESTG*****<u>*ACT*</u>**YFWGWVRQAPGKGLEWIG***S***
<u>LSHCQSFWGSGWTF</u><u>HNPSLKS</u>RLTISLDTPKNQVFLKLTSLTAADTATYYCA
R***<u>FDGEVLVYNHWPKPAWVDL</u>***WGRGIPVTVSS (SEQ ID NO: 184)

5123_A06 (PGT-125) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: ACTYFWG (SEQ ID NO: 185)
CDR 2: SLSHCQSFWGSGWTFHNPSLKS (SEQ ID NO: 186)
CDR 3: FDGEVLVYNHWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 187)

5123_A06 (PGT-125) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GESTGACT (SEQ ID NO: 188)
CDR 2: SLSHCQSFWGSGWTF (SEQ ID NO: 189)
CDR 3: FDGEVLVYNHWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 187)

5123_A06 (1253_A06) secuencia de nucleótidos de cadena ligera lambda: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGCCTGGGCTCTGCTCCTCCTCACCCTCCTCACTCAGGGCACAGGGGC
CTGGGCC**CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCC**
TGGACAGTCAATCACCATCTCCTGCAATGGAACCGCCACTAACTTTGT
CTCCTGGTACCAACAATTCCCAGACAAGGCCCCCAAACTCATCATTTT
TGGGGTCGATAAGCGCCCCCCCGGTGTCCCCGATCGTTTCTCTGGCT
CCCGGTCTGGCACGACGGCCTCCCTTACCGTCTCCCGACTCCAGACT
GACGATGAGGCTGTCTATTATTGCGGTTCACTTGTCGGCAACTGGGA
TGTGATTTTCGGCGGAGGGACCACCTTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAA
GGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGC
CAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCG
TGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGA
GACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGC
TACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAAAAGCTACAGCTG
CCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACA
GAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 190)

5123_A06 (PGT-125) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera lambda:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCA
ATCACCATCTCCTGCAATGGAACCGCCACTAACTTTGTCTCCTGGTACCAA
CAATTCCCAGACAAGGCCCCCAAACTCATCATTTTTGGGGTCGATAAGCG
CCCCCCCGGTGTCCCCGATCGTTTCTCTGGCTCCCGGTCTGGCACGACGGC
CTCCCTTACCGTCTCCCGACTCCAGACTGACGATGAGGCTGTCTATTATTG
CGGTTCACTTGTCGGCAACTGGGATGTGATTTTCGGCGGAGGGACCACCT
TGACCGTCCTA (SEQ ID NO: 191)

5123_A06 (PGT-125) secuencia de aminoácidos de cadena ligera lambda: proteína expresada con región variable en negrita.

MAWALLLLTLLTQGTGAWAQSALTQPPSASGSPGQSITISCNGTATNFVS
WYQQFPDKAPKLIIFGVDKRPPGVPDRFSGSRSGTTASLTVSRLQTDDEA
VYYCGSLVGNWDVIFGGGTTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLV
CLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQW
KSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 192)

5123_A06 (PGT-125) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QSALTQPPSASGSPGQSITISC***NGTATNFVS***WYQQFPDKAPKLIIF***GVDKRPP***G
VPDRFSGSRSGTTASLTVSRLQTDDEAVYYC***GSLVGNWDVI***FGGGTTLTVL
(SEQ ID NO: 193)

5123_A06 (PGT-125) CDR de Kabat de la cadena ligera lambda:

CDR 1: NGTATNFVS (SEQ ID NO: 194)
CDR 2: GVDKRPP (SEQ ID NO: 195)
CDR 3: GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196)

5123_A06 (PGT-125) CDR de Chothia de la cadena ligera lambda:

CDR 1: NGTATNFVS (SEQ ID NO: 194)
CDR 2: GVDKRPP (SEQ ID NO: 195)
CDR 3: GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196)

5141_B17 (PGT-126) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTC
CTGTCC**CAGCCGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGGAGGC**
TTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTGTCCGGCGACTCCACTG
CTGCTTGTGACTATTTCTGGGGCTGGGTCCGGCAGCCCCCAGGGAAG
GGCCTGGAGTGGATTGGGGGTTTGTCACATTGTGCAGGTTACTACAA
TACTGGCTGGACCTACCACAACCCGTCTCTCAAGAGTCGGCTCACGA
TTTCACTCGACACCCCCAAGAATCAGGTCTTCCTGAAGTTAAATTCTG
TGACCGCCGCGGACACGGCCATTTACTACTGTGCGCGATTCGACGGC
GAAGTTTTGGTGTACCACGATTGGCCAAAGCCGGCCTGGGTCGACCT
CTGGGGCCGGGGAACTTTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGG
CCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCA
CAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG
GTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGC
TGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC
CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAA
AACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGT
CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA
CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC
AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA
GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 197)

5141_B17 (PGT-126) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGCCGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGGAGGCTTCGGAGA
CCCTGTCCCTCACCTGCACTGTGTCCGGCGACTCCACTGCTGCTTGTGACT
ATTTCTGGGGCTGGGTCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATT
GGGGGTTTGTCACATTGTGCAGGTTACTACAATACTGGCTGGACCTACCA
CAACCCGTCTCTCAAGAGTCGGCTCACGATTTCACTCGACACCCCCAAGA
ATCAGGTCTTCCTGAAGTTAAATTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCATTT
ACTACTGTGCGCGATTCGACGGCGAAGTTTTGGTGTACCACGATTGGCCA
AAGCCGGCCTGGGTCGACCTCTGGGGCCGGGGAACTTTGGTCACCGTCTC
CTCA(SEQ ID NO: 198)

5141_B17 (PGT-126) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQPQLQESGPGLVEASETLSLTCTVSGDSTA
ACDYFWGWVRQPPGKGLEWIGGLSHCAGYYNTGWTYHNPSLKSRLTIS
LDTPKNQVFLKLNSVTAADTAIYYCARFDGEVLVYHDWPKPAWVDLWG
RGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 199)

5141_B17 (PGT-126) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QPQLQESGPGLVEASETLSLTCTVS***GDSTA*****ACD**YFWGWVRQPPGKGLEWIG***G***
LSHCAGYYNTGWTYHNPSLKSRLTISLDTPKNQVFLKLNSVTAADTAIYYCAR
FDGEVLVYHDWPKPAWVDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 200)

5141_B17 CDR de Kabat de cadena pesada (PGT-126):

CDR 1: ACDYFWG (SEQ ID NO: 201)
CDR 2: GLSHCAGYYNTGWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 202)
CDR 3: FDGEVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 203)

5141_B17 (PGT-126) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GDSTAACD (SEQ ID NO: 204)
CDR 2: GLSHCAGYYNTGWTY (SEQ ID NO: 205)
CDR 3: FDGEVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 203)

5141_B17 (PGT) secuencia de nucleótidos de cadena ligera lambda: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGCCTGGGCTCTGCTCCTCCTCACCCTCCTCACTCAGGGCACAGGGGC
CTGGGCC**CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCC**
TGGACAGTCAATCTCCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAATAGGTTTG
TCTCCTGGTACCAGCAACACCCAGGCAAGGCCCCCAAACTCGTCATT
TATGGGGTCAATAAGCGCCCCTCAGGTGTCCCTGATCGTTTTTCTGG
CTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCGTCTCTGGGCTCCAGA

CTGACGATGAGGCTGTCTATTACTGCAGCTCACTTGTAGGCAACTGG
GATGTGATTTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTGGGTCAGCC
CAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCA
AGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAG
CCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGT
GGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC
AGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAAAAGCTACA
GCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCC
TACAGAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 206)

5141_B17 (PGT-126) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera lambda:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCA
ATCTCCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAATAGGTTTGTCTCCTGGTACCAG
CAACACCCAGGCAAGGCCCCCAAACTCGTCATTTATGGGGTCAATAAGCG
CCCCTCAGGTGTCCCTGATCGTTTTTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGC
CTCCCTGACCGTCTCTGGGCTCCAGACTGACGATGAGGCTGTCTATTACTG
CAGCTCACTTGTAGGCAACTGGGATGTGATTTTCGGCGGAGGGACCAAGT
TGACCGTCCTG (SEQ ID NO: 207)

5141_B17 (PGT-126) secuencia de aminoácidos de cadena ligera lambda: proteína expresada con región variable en negrita.

MAWALLLLTLLTQGTGAWAQSALTQPPSASGSPGQSISISCTGTSNRFVS
WYQQHPGKAPKLVIYGVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQTDDE
AVYYCSSLVGNWDVIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATL
VCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ
WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 208)

5141_B17 (PGT-126) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QSALTQPPSASGSPGQSISISC***TGTSNRFVS***WYQQHPGKAPKLVIY***GVNKRPS***
GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQTDDEAVYYC***SSLVGNWDVI***FGGGTKLTVL
(SEQ ID NO: 209)

5141_B17 (PGT-126) CDR de Kabat de la cadena ligera lambda:

CDR 1: TGTSNRFVS (SEQ ID NO: 210)
CDR 2: GVNKRPS (SEQ ID NO: 211)
CDR 3: SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212)

5141_B17 (PGT-126) CDR de Chothia de la cadena ligera lambda:

CDR 1: TGTSNRFVS (SEQ ID NO: 210)
CDR 2: GVNKRPS (SEQ ID NO: 211)
CDR 3: SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212)

5147_N06 (PGT-130) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTC
CTGTCC**CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCC**
TGCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGAGAATCTATCA
ATACTGGTCATTACTACTGGGGCTGGGTCCGTCAGGTCCCAGGGAAG
GGACTTGAGTGGATAGGTCATATCCATTATACGACGGCTGTCCTGCA
CAACCCGTCCCTCAAGAGTCGACTCACCATCAAAATTTACACGTTGA
GAAACCAGATTACCCTGAGGCTCAGTAATGTGACGGCCGCGGACACG
GCCGTCTATCACTGCGTACGATCCGGCGGCGACATCTTATATTATTAT
GAGTGGCAAAAGCCGCACTGGTTCTCTCCCTGGGGCCCGGGAATCCA
CGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG
GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT
GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCG
CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA
CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC
CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG
GACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACC
GTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC
AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCG
TGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC
AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC
TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG
AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACAT
CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC
ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT
CTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 213)

5147_N06 (PGT-130) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTGCGGAGA
CCCTGTCCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGAGAATCTATCAATACTGGTCATT
ACTACTGGGGCTGGGTCCGTCAGGTCCCAGGGAAGGGACTTGAGTGGATA
GGTCATATCCATTATACGACGGCTGTCCTGCACAACCCGTCCCTCAAGAG
TCGACTCACCATCAAAATTTACACGTTGAGAAACCAGATTACCCTGAGGC
TCAGTAATGTGACGGCCGCGGACACGGCCGTCTATCACTGCGTACGATCC
GGCGGCGACATCTTATATTATTATGAGTGGCAAAAGCCGCACTGGTTCTC
TCCCTGGGGCCCGGGAATCCACGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:214)

5147_N06 (PGT-130) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQESGPGLVKPAETLSLTCSVSGESIN
TGHYYWGWVRQVPGKGLEWIGHIHYTTAVLHNPSLKSRLTIKIYTLRN
QITLRLSNVTAADTAVYHCVRSGGDILYYYEWQKPHWFSPWGPGIHVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 215)

5147_N06 (PGT-130) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QVQLQESGPGLVKPAETLSLTCSVS***GESINTGH***YYWGWVRQVPGKGLEWIG
HIHYTTAVLHNPSLKSRLTIKIYTLRNQITLRLSNVTAADTAVYHCVR***SGGDIL***
YYYEWQKPHWFSPWGPGIHVTVSS (SEQ ID NO: 216)

5147_N06 CDR de Kabat de cadena pesada gamma (PGT-130):

CDR 1: TGHYYWG (SEQ ID NO: 217)
CDR 2: HIHYTTAVLHNPSLKS (SEQ ID NO: 218)
CDR 3: SGGDILYYYEWQKPHWFSP (SEQ ID NO: 219)

5147_N0 -130) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GESINTGH (SEQ ID NO: 220)
CDR 2: HIHYTTAVL (SEQ ID NO: 221)
CDR 3: SGGDILYYYEWQKPHWFSP (SEQ ID NO: 219)

5147_N06 (PGT-130) secuencia de nucleótidos de cadena ligera lambda: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGCCTGGGCTCTGCTCCTCCTCACCCTCCTCACTCAGGGCACAGGGTCC
TGGGCC**CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCTT**
GGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCAATGGAACCAGCAGTGACATTGG
CGGTTGGAATTTTGTCTCCTGGTATCAACAGTTCCCGGGCAGAGCCC
CCAGACTCATTATTTTTGAGGTCAATAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCT
GGTCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCGGGCAATTCGGCCTCCCTGACCGT
CTCTGGGCTCCAGTCTGACGATGAGGGTCAATATTTCTGCAGTTCAC
TTTTCGGCAGGTGGGATGTTGTTTTTGGCGGGGGGACCAAGCTGACC
GTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTC
CTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTG
ACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCC
GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACA
AGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCC
CACAAAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGA
AGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 222)

5147_N06 (PGT-130) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera lambda:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCTTGGACAGTCA
GTCACCATCTCCTGCAATGGAACCAGCAGTGACATTGGCGGTTGGAATTT
TGTCTCCTGGTATCAACAGTTCCCGGGCAGAGCCCCCAGACTCATTATTTT
TGAGGTCAATAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGGTCGCTTCTCTGGCTCCA
AGTCGGGCAATTCGGCCTCCCTGACCGTCTCTGGGCTCCAGTCTGACGAT
GAGGGTCAATATTTCTGCAGTTCACTTTTCGGCAGGTGGGATGTTGTTTTT
GGCGGGGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO: 223)

5147_N06 (PGT-130) secuencia de aminoácidos de cadena ligera lambda: proteína expresada con región variable en negrita.

MAWALLLLTLLTQGTGSWAQSALTQPPSASGSLGQSVTISCNGTSSDIGG
WNFVSWYQQFPGRAPRLIIFEVNKRPSGVPGRFSGSKSGNSASLTVSGLQ
SDDEGQYFCSSLFGRWDVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN
KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSL
TPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 224)

5147_N06 (PGT-130) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QSALTQPPSASGSLGQSVTISC***NGTSSDIGGWNFVS***WYQQFPGRAPRLIIF***EVN***
KRPSGVPGRFSGSKSGNSASLTVSGLQSDDEGQYFC***SSLFGRWDVV***FGGGTK
LTVL (SEQ ID NO: 225)

5147_N06 (PGT-130) CDR de Kabat de la cadena ligera lambda:

CDR 1: NGTSSDIGGWNFVS (SEQ ID NO: 226)
CDR 2: EVNKRPS (SEQ ID NO: 227)
CDR 3: SSLFGRWDVV (SEQ ID NO: 228)

5147_N06 (PGT-130) CDR de Chothia de la cadena ligera lambda:

CDR 1: NGTSSDIGGWNFVS (SEQ ID NO: 226)
CDR 2: EVNKRPS (SEQ ID NO: 227)
CDR 3: SSLFGRWDVV (SEQ ID NO: 228)

5343_B08 (PGT-135) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCTTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTC
CTGTCC**CAGTTGCAGATGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCC**
TTCGGAGACCCTGTCTCTGAGTTGCACTGTCTCTGGTGACTCCATAA

GGGGTGGCGAGTGGGGCGATAAAGATTATCATTGGGGCTGGGTCCG
CCACTCAGCAGGAAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGAGTATCCATTGGA
GGGGGACCACCCACTACAAAGAGTCCCTCAGGAGAAGAGTGAGTATG
TCGATCGACACGTCCAGGAATTGGTTCTCCCTGAGGCTGGCCTCTGT
GACCGCCGCGGACACGGCCGTCTACTTTTGTGCGAGACACCGACATC
ATGATGTTTTCATGTTGGTCCCTATTGCGGGCTGGTTCGACGTCTGG
GGCCCGGGAGTCCAGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCA
TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC
GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT
CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC
AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAG
CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACT
CACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGT
CTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC
TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA
AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG
TCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGG
AGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA
ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG
TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 229)

5343_B08 (PGT-135) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGTTGCAGATGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGA
CCCTGTCTCTCTGAGTTGCACTGTCTCTGGTGACTCCATAAGGGGTGGCGAGT
GGGGCGATAAAGATTATCATTGGGGCTGGGTCCGCCACTCAGCAGGAAA
GGGCCTGGAGTGGATTGGGAGTATCCATTGGAGGGGGACCACCCACTACA
AAGAGTCCCTCAGGAGAAGAGTGAGTATGTCGATCGACACGTCCAGGAA
TTGGTTCTCCCTGAGGCTGGCCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTCT
ACTTTTGTGCGAGACACCGACATCATGATGTTTTCATGTTGGTCCCTATTG
CGGGCTGGTTCGACGTCTGGGGCCCGGGAGTCCAGGTCACCGTCTCGAGC
(SEQ ID NO: 230)

5343_B08 (PGT-135) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQLQMQESGPGLVKPSETLSLSCTVSGDSIR
GGEWGDKDYHWGWVRHSAGKGLEWIGSIHWRGTTHYKESLRRRVSM
SIDTSRNWFSLRLASVTAADTAVYFCARHRHHDVFMLVPIAGWFDVWGP
GVQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG

ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 231)

5343_B08 (PGT-135) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QLQMQESGPGLVKPSETLSLSCTVS***GDSIRGGEWGDKD***YHWGWVRHSAGK
GLEWIG***SIHWRGTTH***YKESLRRRVSMSIDTSRNWFSLRLASVTAADTAVYFC
AR***HRHHDVFMLVPIAGWFDV***WGPGVQVTVSS (SEQ ID NO: 232)

5343_B08 (PGT-135) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GGEWGDKDYHWG (SEQ ID NO: 233)
CDR 2: SIHWRGTTHYKESLRR (SEQ ID NO: 234)
CDR 3: HRHHDVFMLVPIAGWFDV (SEQ ID NO: 235)

5343_B08 (PGT-135) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GDSIRGGEWGDKD (SEQ ID NO: 236)
CDR 2: SIHWRGTTH (SEQ ID NO: 237)
CDR 3: HRHHDVFMLVPIAGWFDV (SEQ ID NO: 235)

5343TB88) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de kappa: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGAAACCCCAGCTCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGAT
ACCACTGGA**GAAATTGTGATGACGCAGTCTCCCGACACCCTGTCTGTC**
TCTCCAGGGGAGACAGTCACACTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAATAT
TAACAAGAATTTAGCCTGGTACCAATACAAACCTGGCCAGTCTCCCA
GGCTCGTAATTTTTGAAACATATAGCAAGATCGCTGCTTTCCCTGCCA
GGTTCGTTGCCAGTGGTTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAAC
AACATGCAGTCTGAAGATGTTGCAGTTTATTACTGTCAACAATATGAA
GAGTGGCCTCGGACGTTCGGGCAAGGGACCAAGGTGGATATCAAACG
TACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG
AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC
TCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCC
TCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGT
CTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA
GCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG(SEQ ID NO: 238)

5343_B08 (PGT-135) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera de kappa:

GAAATTGTGATGACGCAGTCTCCCGACACCCTGTCTGTCTCTCCAGGGGA
GACAGTCACACTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAATATTAACAAGAATTTAG
CCTGGTACCAATACAAACCTGGCCAGTCTCCCAGGCTCGTAATTTTTGAA
ACATATAGCAAGATCGCTGCTTTCCCTGCCAGGTTCGTTGCCAGTGGTTCT
GGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAACAACATGCAGTCTGAAGATGTTGC
AGTTTATTACTGTCAACAATATGAAGAGTGGCCTCGGACGTTCGGGCAAG
GGACCAAGGTGGATATCAAA (SEQ ID NO: 239)

5343_B08 (PGT-135) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera kappa: proteína expresada con región variable en negrita.

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVMTQSPDTLSVSPGETVTLSCRASQNIN
KNLAWYQYKPGQSPRLVIFETYSKIAAFPARFVASGSGTEFTLTINNMQS
EDVAVYYCQQYEEWPRTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 240)

5343_B08 (PGT-135) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera kappa: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

EIVMTQSPDTLSVSPGETVTLSC***RASQNINKNLA***WYQYKPGQSPRLVIF***ETYS***
KIAAFPARFVASGSGTEFTLTINNMQSEDVAVYYC***QQYEEWPRT***FGQGTKVD
IK (SEQ ID NO: 242)

5343_B08 (PGT-135) CDR de Kabat de cadena ligera kappa:

CDR 1: RASQNINKNLA (SEQ ID NO: 243)
CDR 2: ETYSKIA (SEQ ID NO: 244)
CDR 3: QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245)

5343_B08 (PGT-135) CDR de Chothia de la cadena ligera kappa:

CDR 1: RASQNINKNLA (SEQ ID NO: 243)
CDR 2: ETYSKIA (SEQ ID NO: 244)
CDR 3: QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245)

5344_E16 (PGT-135) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCTTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTC
CTGTCC**CAGTTGCAGATGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCC**
TTCGGAGACCCTGTCTCTGAGTTGCACTGTCTCTGGTGACTCCATAA
GGGGTGGCGAGTGGGGCGATAAAGATTATCATTGGGGCTGGGTCCG
CCACTCAGCAGGAAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGAGTATCCATTGGA
GGGGGACCACCCACTACAAAGAGTCCCTCAGGAGAAGAGTGAGTATG
TCGATCGACACGTCCAGGAATTGGTTCTCCCTGAGGCTGGCCTCTGT
GACCGCCGCGGACACGGCCGTCTACTTTTGTGCGAGACACCGACATC

ATGATGTTTTCATGTTGGTCCCTATTGCGGGCTGGTTCGACGTCTGG
GGCCCGGGAGTCCAGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCA
TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC
GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT
CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC
AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAG
CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACT
CACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGT
CTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC
TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA
AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG
TCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGG
AGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA
ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG
TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 229)

5344_E16 (PGT-135) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGTTGCAGATGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGA
CCCTGTCTCTCTGAGTTGCACTGTCTCTGGTGACTCCATAAGGGGTGGCGAGT
GGGGCGATAAAGATTATCATTGGGGCTGGGTCCGCCACTCAGCAGGAAA
GGGCCTGGAGTGGATTGGGAGTATCCATTGGAGGGGGACCACCCACTACA
AAGAGTCCCTCAGGAGAAGAGTGAGTATGTCGATCGACACGTCCAGGAA
TTGGTTCTCCCTGAGGCTGGCCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTCT
ACTTTTGTGCGAGACACCGACATCATGATGTTTTCATGTTGGTCCCTATTG
CGGGCTGGTTCGACGTCTGGGGCCCGGGAGTCCAGGTCACCGTCTCGAGC
(SEQ ID NO: 230)

5344_E16 (PGT-135) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQLQMQESGPGLVKPSETLSLSCTVSGDSIR
GGEWGDKDYHWGWVRHSAGKGLEWIGSIHWRGTTHYKESLRRRVSM
SIDTSRNWFSLRLASVTAADTAVYFCARHRHHDVFMLVPIAGWFDVWGP
GVQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 231)

5344_E16 (PGT-135) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QLQMQESGPGLVKPSETLSLSCTVS***GDSIRGGEWGDKD***YHWGWVRHSAGK
GLEWIG***SIHWRGTTH***YKESLRRRVSMSIDTSRNWFSLRLASVTAADTAVYFC
AR***HRHHDVFMLVPIAGWFDV***WGPGVQVTVSS (SEQ ID NO: 232)

5344_E16 (PGT-135) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GGEWGDKDYHWG (SEQ ID NO: 233)
CDR 2: SIHWRGTTHYKESLRR (SEQ ID NO: 234)
CDR 3: HRHHDVFMLVPIAGWFDV (SEQ ID NO: 235)

5344_E16 (PGT-135) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GDSIRGGEWGDKD (SEQ ID NO: 236)
CDR 2: SIHWRGTTH (SEQ ID NO: 237)
CDR 3: HRHHDVFMLVPIAGWFDV (SEQ ID NO: 235)

5344_E16 (PGT-135) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de kappa: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGAAACCCCAGCTCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGAT
ACCACTGGA**GAAATTGTGATGACGCAGTCTCCCGACACCCTGTCTGTC**
TCTCCAGGGGAGACAGTCACACTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAATAT
TAACAAGAATTTAGCCTGGTACCAATACAAACCTGGCCAGTCTCCCA
GGCTCGTAATTTTTGAAACATATAGCAAGATCGCTGCTTTCCCTGCCA
GGTTCGTTGCCAGTGGTTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAAC
AACATGCAGTCTGAAGATGTTGCAGTTTATTACTGTCAACAATATGAA
GAGTGGCCTCGGACGTTCGGGCAAGGGACCAAGGTGGATATCAAACG
TACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT
GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG
AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC
TCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCC
TCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGT
CTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA
GCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 238)

5344_E16 (PGT-135) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera de kappa:

GAAATTGTGATGACGCAGTCTCCCGACACCCTGTCTGTCTCTCCAGGGGA
GACAGTCACACTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAATATTAACAAGAATTTAG
CCTGGTACCAATACAAACCTGGCCAGTCTCCCAGGCTCGTAATTTTTGAA
ACATATAGCAAGATCGCTGCTTTCCCTGCCAGGTTCGTTGCCAGTGGTTCT

GGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAACAACATGCAGTCTGAAGATGTTGC
AGTTTATTACTGTCAACAATATGAAGAGTGGCCTCGGACGTTCGGGCAAG
GGACCAAGGTGGATATCAAA (SEQ ID NO: 239)

5344_E16 (PGT-135) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera kappa: proteína expresada con región variable en negrita.

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVMTQSPDTLSVSPGETVTLSCRASQNIN
KNLAWYQYKPGQSPRLVIFETYSKIAAFPARFVASGSGTEFTLTINNMQS
EDVAVYYCQQYEEWPRTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 240)

5344_E16 (PGT-135) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera kappa: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

EIVMTQSPDTLSVSPGETVTLSC***RASQNINKNLA***WYQYKPGQSPRLVIF***ETYS***
KIAAFPARFVASGSGTEFTLTINNMQSEDVAVYYC***QQYEEWPRT***FGQGTKVD
IK (SEQ ID NO: 242)

5344_E16 (PGT-135) CDR de Kabat de cadena ligera kappa:

CDR 1: RASQNINKNLA (SEQ ID NO: 243)
CDR 2: ETYSKIA (SEQ ID NO: 244)
CDR 3: QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245)

5344_E16 (PGT-135) CDR de Chothia de la cadena ligera kappa:

CDR 1: RASQNINKNLA (SEQ ID NO: 243)
CDR 2: ETYSKIA (SEQ ID NO: 244)
CDR 3: QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245)

5329_C19 (PGT-136) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTAGTGGCGGCTCCCAGATGGGTC
CTGTCG**CAGCTGCAGTTGCAGGAATCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCC**
TTCGGAGACCCTGTCCCTGACTTGCACAGTTTCTGGTGGCTCCATGA
GGGGCACCGACTGGGGCGAGAATGACTTCCACTACGGCTGGATCCG
CCAGTCCTCCGCAAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGCATCCATTGGA
GGGGGAGGACCACCCACTACAAGACGTCCTTCAGGAGTCGGGCCAC
CTTGTCGATAGACACGTCCAATAATCGCTTCTCCCTGACGTTTAGTTT
TGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTCTACTATTGTGCGAGACATAAAT
ATCATGATATTTTCAGGGTGGTCCCTGTTGCGGGCTGGTTCGACCCC
TGGGGCCAGGGATTACTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG

TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT
GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC
CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAA
AACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGT
CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA
CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC
AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA
GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 246)

5329_C19 (PGT-136) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGCTGCAGTTGCAGGAATCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGA
CCCTGTCCCTGACTTGCACAGTTTCTGGTGGCTCCATGAGGGGCACCGACT
GGGGCGAGAATGACTTCCACTACGGCTGGATCCGCCAGTCCTCCGCAAAG
GGGCTGGAGTGGATTGGGAGCATCCATTGGAGGGGGAGGACCACCCACT
ACAAGACGTCCTTCAGGAGTCGGGCCACCTTGTCGATAGACACGTCCAAT
AATCGCTTCTCCCTGACGTTTAGTTTTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTC
TACTATTGTGCGAGACATAAATATCATGATATTTTCAGGGTGGTCCCTGTT
GCGGGCTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGATTACTGGTCACCGTCTCGAG
C (SEQ ID NO: 247)

5329_C19 (PGT-136) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSM
RGTDWGENDFHYGWIRQSSAKGLEWIGSIHWRGRTTHYKTSFRSRATLS
IDTSNNRFSLTFSFVTAADTAVYYCARHKYHDIFRVVPVAGWFDPWGQG
LLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 248)

5329_C19 (PGT-136) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS***GGSMRGTDWGEND***FHYGWIRQSSAKG
LEWIG***SIHWRGRTTH***YKTSFRSRATLSIDTSNNRFSLTFSFVTAADTAVYYCA
R***HKYHDIFRVVPVAGWFDP***WGQGLLVTVSS (SEQ ID NO: 249)

5329_C19 (PGT-136) CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: GTDWGENDFHYG (SEQ ID NO: 250)
CDR 2: SIHWRGRTTHYKTSFRS (SEQ ID NO: 251)
CDR 3: HKYHDIFRVVPVAGWFDP (SEQ ID NO: 252)

5329_C19 (PGT-136) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GGSMRGTDWGEND (SEQ ID NO: 253)
CDR 2: SIHWRGRTTH (SEQ ID NO: 254)
CDR 3: HKYHDIFRVVPVAGWFDP (SEQ ID NO: 252)

5329_C19) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de kappa: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGAAACCCCAGCTCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGAT
AGCACTGGA**GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCACCCACCCTGTCTGTG**
TCTCCAGGGGAAACAGCCACACTCTCCTGTAGGGCCAGTCAGAATGT
TAAGAATAATTTAGCCTGGTACCAGCTGAAACCTGGCCAGGCTCCCA
GGCTCCTCATCTTTGATGCGTCCAGCAGGGCCGGTGGTATTCCTGAC
AGGTTCAGTGGCAGCGGTTATGGGACAGACTTCACTCTCACCGTCAA
CAGTGTGCAGTCCGAAGATTTTGGAGATTATTTTTGTCAGCAATATGA
AGAGTGGCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGATATCAAAC
GTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGT
TGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG
AGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 255)

5329_C19 (PGT-136) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera de kappa:

GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCACCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGA
AACAGCCACACTCTCCTGTAGGGCCAGTCAGAATGTTAAGAATAATTTAG
CCTGGTACCAGCTGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGAT
GCGTCCAGCAGGGCCGGTGGTATTCCTGACAGGTTCAGTGGCAGCGGTTA
TGGGACAGACTTCACTCTCACCGTCAACAGTGTGCAGTCCGAAGATTTTG
GAGATTATTTTTGTCAGCAATATGAAGAGTGGCCTCGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGATATCAAA (SEQ ID NO: 256)

5329_C19 (PGT-136) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de kappa: proteína expresada con región variable en negrita.

METPAQLLFLLLLWLPDSTGEIVMTQSPPTLSVSPGETATLSCRASQNVK
NNLAWYQLKPGQAPRLLIFDASSRAGGIPDRFSGSGYGTDFTLTVNSVQS
EDFGDYFCQQYEEWPRTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 257)

5329_C19 (PGT-136) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera kappa: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

EIVMTQSPPTLSVSPGETATLSC***RASQNVKNNLA***WYQLKPGQAPRLLIF***DASS***
RAGGIPDRFSGSGYGTDFTLTVNSVQSEDFGDYFC***QQYEEWPRT***FGQGTKVD
IK (SEQ ID NO: 258)

5329_C19 (PGT-136) CDR de Kabat de cadena ligera kappa:

CDR 1: RASQNVKNNLA (SEQ ID NO: 259)
CDR 2: DASSRAG (SEQ ID NO: 260)
CDR 3: QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245)

5329_C19 (PGT-136) CDR de Chothia de la cadena ligera kappa:

CDR 1: RASQNVKNNLA (SEQ ID NO: 259)
CDR 2: DASSRAG (SEQ ID NO: 260)
CDR 3: QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245)

5366_P21 (PGT-136) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTAGTGGCGGCTCCCAGATGGGTC
CTGTCG**CAGCTGCAGTTGCAGGAATCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCC**
TTCGGAGACCCTGTCCCTGACTTGCACAGTTTCTGGTGGCTCCATGA
GGGGCACCGACTGGGGCGAGAATGACTTCCACTACGGCTGGATCCG
CCAGTCCTCCGCAAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGCATCCATTGGA
GGGGGAGGACCACCCACTACAAGACGTCCTTCAGGAGTCGGGCCAC
CTTGTCGATAGACACGTCCAATAATCGCTTCTCCCTGACGTTTAGTTT
TGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTCTACTATTGTGCGAGACATAAAT
ATCATGATATTTTCAGGGTGGTCCCTGTTGCGGGCTGGTTCGACCCC
TGGGGCCAGGGATTACTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT
GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC
CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAA
AACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGT
CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA
CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG

GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC
AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA
GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 246)

5366_P21 (PGT-136) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGCTGCAGTTGCAGGAATCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGA
CCCTGTCCCTGACTTGCACAGTTTCTGGTGGCTCCATGAGGGGCACCGACT
GGGGCGAGAATGACTTCCACTACGGCTGGATCCGCCAGTCCTCCGCAAAG
GGGCTGGAGTGGATTGGGAGCATCCATTGGAGGGGGAGGACCACCCACT
ACAAGACGTCCTTCAGGAGTCGGGCCACCTTGTCGATAGACACGTCCAAT
AATCGCTTCTCCCTGACGTTTAGTTTTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTC
TACTATTGTGCGAGACATAAATATCATGATATTTTCAGGGTGGTCCCTGTT
GCGGGCTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGATTACTGGTCACCGTCTCGAG
C (SEQ ID NO: 247)

5366_P21 (PGT-136) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con región variable en negrita.

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSM
RGTDWGENDFHYGWIRQSSAKGLEWIGSIHWRGRTTHYKTSFRSRATLS
IDTSNNRFSLTFSFVTAADTAVYYCARHKYHDIFRVVPVAGWFDPWGQG
LLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 248)

5366_P21 (PGT-136) secuencia de aminoácidos de región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS***GGSMR*<u>*GTDWGEND*</u>FHYG<u>WIRQSSAKG</u>
<u>LEWIG***SIHWRGRTTH***YKTSFRS</u>RATLSIDTSNNRFSLTFSFVTAADTAVYYCA
R<u>***HKYHDIFRVVPVAGWFDP***</u>WGQGLLVTVSS (SEQ ID NO: 249)

5366_P21 (PGT-136) de la cadena gamma pesada CDR de Kabat:

CDR 1: GTDWGENDFHYG (SEQ ID NO: 250)
CDR 2: SIHWRGRTTHYKTSFRS (SEQ ID NO: 251)
CDR 3: HKYHDIFRVVPVAGWFDP (SEQ ID NO: 252)

5366_P21 (PGT-136) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GGSMRGTDWG: 253)
CDR 2: SIHWRGRTTH (SEQ ID NO: 254)
CDR 3: HKYHDIFRVVPVAGWFDP (SEQ ID NO: 252)

5366_P21 (PGT-136) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera kappa: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGAAACCCCAGCTCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGAT
AGCACTGGA**GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCACCCACCCTGTCTGTG**
TCTCCAGGGGAAACAGCCACACTCTCCTGTAGGGCCAGTCAGAATGT
TAAGAATAATTTAGCCTGGTACCAGCTGAAACCTGGCCAGGCTCCCA
GGCTCCTCATCTTTGATGCGTCCAGCAGGGCCGGTGGTATTCCTGAC
AGGTTCAGTGGCAGCGGTTATGGGACAGACTTCACTCTCACCGTCAA
CAGTGTGCAGTCCGAAGATTTTGGAGATTATTTTTGTCAGCAATATGA
AGAGTGGCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGATATCAAAC
GTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGT
TGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG
AGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG(SEQ ID NO: 255)

5366_P21 (PGT-136) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera kappa:

GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCACCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGA
AACAGCCACACTCTCCTGTAGGGCCAGTCAGAATGTTAAGAATAATTTAG
CCTGGTACCAGCTGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGAT
GCGTCCAGCAGGGCCGGTGGTATTCCTGACAGGTTCAGTGGCAGCGGTTA
TGGGACAGACTTCACTCTCACCGTCAACAGTGTGCAGTCCGAAGATTTTG
GAGATTATTTTTGTCAGCAATATGAAGAGTGGCCTCGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGATATCAAA (SEQ ID NO: 256)

5366_P21 (PGT-136) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera kappa: proteína expresada con región variable en negrita.

METPAQLLFLLLLWLPDSTGEIVMTQSPPTLSVSPGETATLSCRASQNVK
NNLAWYQLKPGQAPRLLIFDASSRAGGIPDRFSGSGYGTDFTLTVNSVQS
EDFGDYFCQQYEEWPRTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 257)

5366_P21 (PGT-136) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera kappa: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

EIVMTQSPPTLSVSPGETATLSC***RASQNVKNNLA***WYQLKPGQAPRLLIF***DASS***
RAGGIPDRFSGSGYGTDFTLTVNSVQSEDFGDYFC***QQYEEWPRT***FGQGTKVD
IK (SEQ ID NO: 258)

5366_P21 (PGT-136) CDR de Kabat de la cadena ligera kappa:

CDR 1: RASQNVKNNLA (SEQ ID NO: 259)
CDR 2: DASSRAG (SEQ ID NO: 260)
CDR 3: QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245)

5366_P21 (PGT-136) Kappa CDR de cadena ligera de Chothia:

CDR 1: RASQNVKNNLA (SEQ ID NO: 259)
CDR 2: DASSRAG (SEQ ID NO: 260)
CDR 3: QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245)

4964_G22 (PGT-141) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGACTGGATTTGGAGGATCCTCTTCTTGGTGGCAGCAGTTGCAAGTGC
CCACTCG**CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCCGGAGGTGAAGAAGC**
CTGGGTCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGAAACACCTTC
AGTAAATATGATGTCCACTGGGTACGACAGGCCACTGGACAGGGGCT
TGAATGGGTGGGATGGATGAGTCATGAGGGTGATAAGACAGAATCTG
CACAGAGATTTAAGGGCCGAGTCACCTTCACGAGGGACACTTCCGCA
AGCACAGCCTACATGGAACTGCGCGGCCTGACATCTGACGACACGGC
CATCTATTATTGTACGAGAGGCTCAAAACATCGTTTGCGAGACTACGT
TCTCTACGATGACTACGGCTTAATTAATTATCAAGAGTGGAATGACTA
CCTTGAATTTTTGGACGTCTGGGGCCATGGAACCGCGGTCACCGTCT
CCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC
GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACC
TGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGG
ACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC
GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT
GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA
TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT
GTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGC
CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG
GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAA

4964_G22 (PGT-141) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCCGGAGGTGAAGAAGCCTGGGT
CCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGAAACACCTTCAGTAAA
TATGATGTCCACTGGGTACGACAGGCCACTGGACAGGGGCTTGAATG
GGTGGGATGGATGAGTCATGAGGGTGATAAGACAGAATCTGCACAGA
GATTTAAGGGCCGAGTCACCTTCACGAGGGACACTTCCGCAAGCACA
GCCTACATGGAACTGCGCGGCCTGACATCTGACGACACGGCCATCTA
TTATTGTACGAGAGGCTCAAAACATCGTTTGCGAGACTACGTTCTCTA
CGATGACTACGGCTTAATTAATTATCAAGAGTGGAATGACTACCTTGA
ATTTTTGGACGTCTGGGGCCATGGAACCGCGGTCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NO: 274)

4964_G22 (PGT-141) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MDWIWRILFLVAAVASAHS***QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGNTFSKY**
DVHWVRQATGQGLEWVGWMSHEGDKTESAQRFKGRVTFTRDTSASTA
YMELRGLTSDDTAIYYCTRGSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFL
DVWGHGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 275)

4964_G22 (PGT-141) secuencia de aminoácidos de región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKAS***GNTFSK***YDVHWVRQATGQGLEWVG
WMSHEGDKTESAQRFKGRVTFTRDTSASTAYMELRGLTSDDTAIYYCTR***GS***
KHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDVWGHGTAVTVSS (SEQ ID NO: 276)

4964_G22 (-141 PGT) CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: KYDVH (SEQ ID NO: 277)
CDR 2: WMSHEGDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 278)
CDR 3: GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279)

4964_G22 (PGT-141) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GNTFSK (SEQ ID NO: 280)
CDR 2: WMSHEGDKTE (SEQ ID NO: 281)
CDR 3: GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279)

4964_G22 (PGT-141) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera kappa: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAGGCTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTCTGGGTCTCTGGA
TCCAGTGCG**GATACTGTCGTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTC**
ACCCCTGGAGAGGCGGCCTCCATGTCCTGTTCGTCGACTCAGAGCCT
CCGGCATAGTAATGGAGCCAACTATTTGGCTTGGTATCAGCACAAAC
CGGGGCAGTCTCCACGACTCCTAATCCGTTTAGGTTCTCAACGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGATTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACTCATTT
TACACTGAAAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCAATTTATT
ATTGCATGCAAGGTCTGAACCGTCCCTGGACGTTCGGCAAGGGGACC
AAGTTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT
GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC
GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGA
CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGA
GCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG(SEQ ID NO: 282)

4964_G22 (PGT-141) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera kappa:

GATACTGTCGTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGG
AGAGGCGGCCTCCATGTCCTGTTCGTCGACTCAGAGCCTCCGGCATA
GTAATGGAGCCAACTATTTGGCTTGGTATCAGCACAAACCGGGGCAG
TCTCCACGACTCCTAATCCGTTTAGGTTCTCAACGGGCCTCCGGGGT
CCCTGACAGATTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACTCATTTTACACTGA
AAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCAATTTATTATTGCATG
CAAGGTCTGAACCGTCCCTGGACGTTCGGCAAGGGGACCAAGTTGGA
AATCAAA (SEQ ID NO: 283)

4964_G22 (PGT-141) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera kappa: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MRLPAQLLGLLMLWVSGSSA***DTVVTQSPLSLPVTPGEAASMSCSSTQSLRHS**
NGANYLAWYQHKPGQSPRLLIRLGSQRASGVPDRFSGSGSGTHFTLKISR
VEAEDAAIYYCMQGLNRPWTFGKGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 284)

4964_G22 (PGT-141) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera kappa: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

DTVVTQSPLSLPVTPGEAASMSC***SSTQSLRHSNGANYLA***WYQHKPGQSPRLLI
R***LGSQRAS***GVPDRFSGSGSGTHFTLKISRVEAEDAAIYYC***MQGLNRPWT***FGK
GTKLEIK (SEQ ID NO: 285)

4964_G22 (PGT-141) CDR de Kabat de cadena ligera kappa:

CDR 1: SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286)
CDR 2: LGSQRAS (SEQ ID NO: 287)
CDR 3: MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288)

4964_G22 (PGT-141) CDR de Chothia de la cadena ligera kappa:

CDR 1: SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286)
CDR 2: LGSQRAS (SEQ ID NO: 287)
CDR 3: MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288)

4993_K13 (PGT-141) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGACTGGATTTGGAGGATCCTCTTCTTGGTGGCAGCAGTTGCAAGTGC
CCACTCG**CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCCTGAGGTGAAGAAGC**
CTGGGTCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGAAACACCTTC
AGTAAATATGATGTCCACTGGGTACGGCAGGCCACTGGACAGGGGCT
TGAATGGGTGGGATGGATGAGTCATGAGGGTGATAAGACAGAATCTG
CACAGAGATTTAAGGGCCGAGTCACCTTCACGAGGGACACTTCCGCA
AGCACAGCCTACATGGAACTGCGCGGCCTGACATCTGACGACACGGC
CATTTATTATTGTACGAGAGGCTCAAAACATCGCTTGCGAGACTATGT
TCTCTACGATGACTACGGCTTAATTAATTATCAAGAGTGGAATGACTA
CCTTGAATTTTTGGACGTCTGGGGCCATGGAACCGCGGTCACCGTCT
CCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC
GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACC
TGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGG
ACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC
GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT
GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA
TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT
GTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGC

CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG
GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAA
GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG
CTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
TGA (SEQ ID NO: 289)

4993_K13 (PGT-141) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGT
CCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGAAACACCTTCAGTAAA
TATGATGTCCACTGGGTACGGCAGGCCACTGGACAGGGGCTTGAATG
GGTGGGATGGATGAGTCATGAGGGTGATAAGACAGAATCTGCACAGA
GATTTAAGGGCCGAGTCACCTTCACGAGGGACACTTCCGCAAGCACA
GCCTACATGGAACTGCGCGGCCTGACATCTGACGACACGGCCATTTA
TTATTGTACGAGAGGCTCAAAACATCGCTTGCGAGACTATGTTCTCTA
CGATGACTACGGCTTAATTAATTATCAAGAGTGGAATGACTACCTTGA
ATTTTTGGACGTCTGGGGCCATGGAACCGCGGTCACCGTCTCCTCA(S
EQ ID NO: 290)

4993_K13 (PGT-141) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MDWIWRILFLVAAVASAHS***QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGNTFSKY**
DVHWVRQATGQGLEWVGWMSHEGDKTESAQRFKGRVTFTRDTSASTA
YMELRGLTSDDTAIYYCTRGSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFL
DVWGHGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 275)

4993_K13 (PGT-141) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKAS***GNTFSK***YDVHWVRQATGQGLEWVG
WMSHEGDKTESAQRFKGRVTFTRDTSASTAYMELRGLTSDDTAIYYCTR***GS***
KHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDVWGHGTAVTVSS (SEQ ID NO: 276)

4993_K13 (PGT-141) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: KYDVH (SEQ ID NO: 277)
CDR 2: WMSHEGDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 278)
CDR 3: GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279)

4993_K13 (PGT-141) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GNTFSK (SEQ ID NO: 280)
CDR 2: WMSHEGDKTE (SEQ ID NO: 281)
CDR 3: GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279)

4993_K13 (PGT-141) secuencia de nucleótidos de cadena ligera kappa: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAGGCTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTCTGGGTCTCTGGA
TCCAGTGCG**GATACTGTCGTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTC**
ACCCCTGGAGAGGCGGCCTCCATGTCCTGTTCGTCGACTCAGAGCCT
CCGGCATAGTAATGGAGCCAACTATTTGGCTTGGTATCAGCACAAAC
CGGGGCAGTCTCCACGACTCCTAATCCGTTTAGGTTCTCAACGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGATTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACTCATTT
TACACTGAAAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCAATTTATT
ATTGCATGCAAGGTCTGAACCGTCCCTGGACGTTCGGCAAGGGGACC
AAGTTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT
GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC
GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGA
CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGA
GCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG(SEQ ID NO: 282)

4993_K13 (PGT-141) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera kappa:

GATACTGTCGTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGG
AGAGGCGGCCTCCATGTCCTGTTCGTCGACTCAGAGCCTCCGGCATA
GTAATGGAGCCAACTATTTGGCTTGGTATCAGCACAAACCGGGGCAG
TCTCCACGACTCCTAATCCGTTTAGGTTCTCAACGGGCCTCCGGGGT
CCCTGACAGATTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACTCATTTTACACTGA
AAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCAATTTATTATTGCATG
CAAGGTCTGAACCGTCCCTGGACGTTCGGCAAGGGGACCAAGTTGGA
AATCAAA(SEQ ID NO: 283)

4993_K13 (PGT-141) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera kappa: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MRLPAQLLGLLMLWVSGSSA***DTVVTQSPLSLPVTPGEAASMSCSSTQSLRHS**
NGANYLAWYQHKPGQSPRLLIRLGSQRASGVPDRFSGSGSGTHFTLKISR
VEAEDAAIYYCMQGLNRPWTFGKGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 284)

4993_K13 (PGT-141) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera kappa: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

DTVVTQSPLSLPVTPGEAASMSC***SSTQSLRHSNGANYLA***WYQHKPGQSPRLLI
R***LGSQRAS***GVPDRFSGSGSGTHFTLKISRVEAEDAAIYYC***MQGLNRPWT***FGK
GTKLEIK (SEQ ID NO: 285)

4993_K13 (PGT-141) CDR de Kabat de cadena ligera kappa:

CDR 1: SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286)
CDR 2: LGSQRAS (SEQ ID NO: 287)
CDR 3: MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288)

4993_K13 (PGT-141) CDR de Chothia de la cadena ligera kappa:

CDR 1: SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286)
CDR 2: LGSQRAS (SEQ ID NO: 287)
CDR 3: MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288)

4995_E20 (PGT-142) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGACTGGATTTGGAGGATCCTCTTCTTGGTGGCAGCAGTTGCAAGTGC
CCACTCG**CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCCTGAGGTGAAGAAGC**
CTGGGTCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGAAACACCTTC
AGTAAATATGATGTCCACTGGGTACGACAGGCCACTGGACAGGGGCT
TGAATGGGTGGGATGGATTAGTCATGAGCGTGATAAGACAGAATCTG
CACAGAGATTTAAGGGCCGAGTCACCTTCACGAGGGACACTTCCGCA
ACCACAGCCTACATGGAACTGCGCGGCCTGACATCTGACGACACGGC
CATTTATTATTGTACGAGAGGCTCAAAACATCGCTTGCGAGACTACGT
TCTCTACGATGACTACGGCTTAATTAATTATCAAGAGTGGAATGACTA
CCTTGAATTTTTGGACGTCTGGGGCCATGGAACCGCGGTCACCGTCT
CCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC
GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACC
TGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGG
ACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC
GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT
GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA
TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT
GTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGC

CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG
GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAA
GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG
CTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
TGA (SEQ ID NO: 314)

4995_E20 (PGT-142) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGT
CCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGAAACACCTTCAGTAAA
TATGATGTCCACTGGGTACGACAGGCCACTGGACAGGGGCTTGAATG
GGTGGGATGGATTAGTCATGAGCGTGATAAGACAGAATCTGCACAGA
GATTTAAGGGCCGAGTCACCTTCACGAGGGACACTTCCGCAACCACA
GCCTACATGGAACTGCGCGGCCTGACATCTGACGACACGGCCATTTA
TTATTGTACGAGAGGCTCAAAACATCGCTTGCGAGACTACGTTCTCTA
CGATGACTACGGCTTAATTAATTATCAAGAGTGGAATGACTACCTTGA
ATTTTTGGACGTCTGGGGCCATGGAACCGCGGTCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NO: 315)

4995_E20 (PGT-142) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MDWIWRILFLVAAVASAHS***QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGNTFSKY**
DVHWVRQATGQGLEWVGWISHERDKTESAQRFKGRVTFTRDTSATTAY
MELRGLTSDDTAIYYCTRGSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLD
VWGHGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 291)

4995_E20 (PGT-142) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKAS***GNTFSK***YDVHWVRQATGQGLEWVG
WISHERDKTESAQRFKGRVTFTRDTSATTAYMELRGLTSDDTAIYYCTR***GSK***
HRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDVWGHGTAVTVSS (SEQ ID NO: 292)

4995_E20 (PGT-142) CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: KYDVH (SEQ ID NO: 277)
CDR 2: WISHERDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 293)
CDR 3: GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279)

4995_E20 (PGT-142) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GNTFSK (SEQ ID NO: 280)
CDR 2: WISHERDKTE (SEQ ID NO: 294)
CDR 3: GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279)

4995_E20 (PGT-142) secuencia de nucleótidos de cadena ligera kappa: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAGGCTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTCTGGGTCTCTGGA
TCCAGTGCG**GATACTGTCGTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTC**
ACCCCTGGAGAGGCGGCCTCCATGTCCTGTTCGTCGACTCAGAGCCT
CCGGCATAGTAATGGAGCCAACTATTTGGCTTGGTATCAGCACAAAC
CGGGGCAGTCTCCACGACTCCTAATCCGTTTAGGTTCTCAACGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGATTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACTCATTT
TACACTGAAAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCAATTTATT
ATTGCATGCAAGGTCTGAACCGTCCCTGGACGTTCGGCAAGGGGACC
AAGTTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT
GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC
GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGA
CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGA
GCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG(SEQ ID NO: 282)

4995_E20 (PGT-142) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera kappa:

GATACTGTCGTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGG
AGAGGCGGCCTCCATGTCCTGTTCGTCGACTCAGAGCCTCCGGCATA
GTAATGGAGCCAACTATTTGGCTTGGTATCAGCACAAACCGGGGCAG
TCTCCACGACTCCTAATCCGTTTAGGTTCTCAACGGGCCTCCGGGGT
CCCTGACAGATTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACTCATTTTACACTGA
AAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAAGATGCTGCAATTTATTATTGCATG
CAAGGTCTGAACCGTCCCTGGACGTTCGGCAAGGGGACCAAGTTGGA
AATCAAA (SEQ ID NO: 283)

4995_E20 (PGT-142) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera kappa: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MRLPAQLLGLLMLWVSGSSA***DTVVTQSPLSLPVTPGEAASMSCSSTQSLRHS**
NGANYLAWYQHKPGQSPRLLIRLGSQRASGVPDRFSGSGSGTHFTLKISR
VEAEDAAIYYCMQGLNRPWTFGKGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 284)

4995_E20 (PGT-142) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera kappa: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

DTVVTQSPLSLPVTPGEAASMSC***SSTQSLRHSNGANYLA***WYQHKPGQSPRLLI
R***LGSQRAS***GVPDRFSGSGSGTHFTLKISRVEAEDAAIYYC***MQGLNRPWT***FGK
GTKLEIK (SEQ ID NO: 285)

4995_E20 (PGT-142) CDR de Kabat de la cadena ligera kappa:

CDR 1: SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286)
CDR 2: LGSQRAS (SEQ ID NO: 287)
CDR 3: MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288)

4995_E20 (PGT-142) CDR de Chothia de la cadena ligera kappa:

CDR 1: SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286)
CDR 2: LGSQRAS (SEQ ID NO: 287)
CDR 3: MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288)

4980_N08 (PGT-143) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGACTGGATTTGGAGGATCCTCTTCTTGGTGGCAGCAGTTGCAAGTGC
CCACGCG**CAGGTGCAGCTGGAGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGC**
CTGGGTCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGAAACACCTTC
AGTAAATATGATGTCCACTGGGTACGACAGGCCACTGGACAGGGGCT
TGAATGGGTGGGATGGATGAGTCATGAGGGTGATAAGACAGAATCTG
CACAGAGATTTAAGGGGCGAGTCACCTTCACGAGGGACACTTCCGCA
AGCACAGCCTACATGGAACTGCGCGGCCTGACATCTGACGACACGGC
CATTTATTATTGTACGAGAGGTTCAAAACATCGCTTGCGAGACTACGT
TCTCTACGATGACTACGGCTTAATTAATTATCAAGAGTGGAATGACTA
CCTTGAATTTTTGGACGTCTGGGGCCATGGAACCGCGGTCACCGTCT
CCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC
GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACC
TGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGG
ACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC
GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT
GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA
TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT
GTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGC

CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG
GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAA
GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG
CTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
TGA (SEQ ID NO: 295)

4980_N08 (PGT-143) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGTGCAGCTGGAGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGT
CCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGAAACACCTTCAGTAAA
TATGATGTCCACTGGGTACGACAGGCCACTGGACAGGGGCTTGAATG
GGTGGGATGGATGAGTCATGAGGGTGATAAGACAGAATCTGCACAGA
GATTTAAGGGGCGAGTCACCTTCACGAGGGACACTTCCGCAAGCACA
GCCTACATGGAACTGCGCGGCCTGACATCTGACGACACGGCCATTTA
TTATTGTACGAGAGGTTCAAAACATCGCTTGCGAGACTACGTTCTCTA
CGATGACTACGGCTTAATTAATTATCAAGAGTGGAATGACTACCTTGA
ATTTTTGGACGTCTGGGGCCATGGAACCGCGGTCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NO: 296)

4980_N08 (PGT-143) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MDWIWRILFLVAAVASAHA***QVQLEQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGNTFSKY**
DVHWVRQATGQGLEWVGWMSHEGDKTESAQRFKGRVTFTRDTSASTA
YMELRGLTSDDTAIYYCTRGSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFL
DVWGHGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 297)

4980_N08 (PGT-143) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QVQLEQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS***GNTFSK***<u>YDVH</u>WVRQATGQGLEWVG
<u>***WMSHEGDKTE***</u>SAQRFKG<u>RVTFTRDTSASTAYMELRGLTSDDTAIYYCTR***GS***
<u>***KHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV***</u>WGHGTAVTVSS (SEQ ID NO: 298)

4980_N08 (PGT-143) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: KYDVH (SEQ ID NO: 277)
CDR 2: WMSHEGDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 278)
CDR 3: GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279)

4980_N08 (PGT-143) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GNTFSK (SEQ ID NO: 280)
CDR 2: WMSHEGDKTE (SEQ ID NO: 281)
CDR 3: GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279)

4980_N08 (PGT-143) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de kappa: secuencia codificante (región variable en negrita)

ATGAGGCTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTCTGGGTCTCTGGA
TCCAGTGCG**GATACTGTCGTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTC**
ACCCCTGGAGAGGCGGCCTCCATGTCCTGTACGTCGACTCAGAGCCT
CCGTCATAGTAATGGAGCCAACTATTTGGCTTGGTACCAGCACAAAC
CAGGGCAGTCTCCACGACTCCTAATCCGTTTAGGTTCTCAACGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGATTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACTCATTT
TACACTGAAAATCAGTCGAGTGGAGCCTGAAGATGCTGCAATTTATT
ATTGCATGCAAGGTCTGAACCGTCCCTGGACGTTCGGCAAGGGGACC
AAGTTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT
GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC
GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGA
CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGA
GCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 299)

4980_N08 (PGT-143) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera de kappa:

GATACTGTCGTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGG
AGAGGCGGCCTCCATGTCCTGTACGTCGACTCAGAGCCTCCGTCATA
GTAATGGAGCCAACTATTTGGCTTGGTACCAGCACAAACCAGGGCAG
TCTCCACGACTCCTAATCCGTTTAGGTTCTCAACGGGCCTCCGGGGT
CCCTGACAGATTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACTCATTTTACACTGA
AAATCAGTCGAGTGGAGCCTGAAGATGCTGCAATTTATTATTGCATG
CAAGGTCTGAACCGTCCCTGGACGTTCGGCAAGGGGACCAAGTTGGA
AATCAAA (SEQ ID NO: 300)

4980_N08 (PGT-143) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera kappa: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MRLPAQLLGLLMLWVSGSSA***DTVVTQSPLSLPVTPGEAASMSCTSTQSLRHS**
NGANYLAWYQHKPGQSPRLLIRLGSQRASGVPDRFSGSGSGTHFTLKISR
VEPEDAAIYYCMQGLNRPWTFGKGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 301)

4980_N08 (PGT-143) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera kappa: (CDR de Kabat subrayadas, CDR Chothia en negrita y cursiva)

DTVVTQSPLSLPVTPGEAASMSC***TSTQSLRHSNGANYLA***WYQHKPGQSPRLLI
R***LGSQRAS***GVPDRFSGSGSGTHFTLKISRVEPEDAAIYYC***MQGLNRPWT***FGK
GTKLEIK (SEQ ID NO: 302)

4980_N08 (PGT-143) CDR de Kabat de la cadena ligera kappa:

CDR 1: TSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 303)
CDR 2: LGSQRAS (SEQ ID NO: 287)
CDR 3: MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288)

4980_N08 (PGT-143) CDR de Chothia de la cadena ligera kappa:

CDR 1: TSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 303)
CDR 2: LGSQRAS (SEQ ID NO: 287)
CDR 3: MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288)

4970_K22 (PGT-144) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGACTGGATTTGGAGGATCCTCTTCTTGGTGGCAGCAGTTGCAAGTGC
CCACTCG**CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGC**
CTGGGTCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGAAACACCTTC
AGGAAATATGATGTCCACTGGGTACGACAGGCCACTGGACAGGGGCT
TGAATGGGTGGGATGGATGAGTCATGAGGGTGATAAGACAGAATCTG
CACAGAGATTTAAGGGCCGAGTCTCTTTCACGAGGGACAATTCCGCA
AGCACAGCCTACATTGAACTGCGCGGCCTGACATCTGACGACACGGC
CATTTATTATTGTACCGGAGGCTCAAAACATCGCTTGCGAGACTACGT
TCTCTACGATGATTACGGCCTAATAAATCAGCAAGAGTGGAATGACT
ACCTTGAATTTTTGGACGTCTGGGGCCATGGAACCGCGGTCACCGTC
TCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC
CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC
GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACC
TGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGG
ACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC
GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT
GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA
TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT
GTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGC

CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG
GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAA
GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG
CTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
TGA (SEQ ID NO: 304)

4970_K22 (PGT-144) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGT
CCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGAAACACCTTCAGGAAA
TATGATGTCCACTGGGTACGACAGGCCACTGGACAGGGGCTTGAATG
GGTGGGATGGATGAGTCATGAGGGTGATAAGACAGAATCTGCACAGA
GATTTAAGGGCCGAGTCTCTTTCACGAGGGACAATTCCGCAAGCACA
GCCTACATTGAACTGCGCGGCCTGACATCTGACGACACGGCCATTTA
TTATTGTACCGGAGGCTCAAAACATCGCTTGCGAGACTACGTTCTCTA
CGATGATTACGGCCTAATAAATCAGCAAGAGTGGAATGACTACCTTG
AATTTTTGGACGTCTGGGGCCATGGAACCGCGGTCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NO: 305)

4970_K22 (PGT-144) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MDWIWRILFLVAAVASAHS***QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGNTFRKY**
DVHWVRQATGQGLEWVGWMSHEGDKTESAQRFKGRVSFTRDNSASTA
YIELRGLTSDDTAIYYCTGGSKHRLRDYVLYDDYGLINQQEWNDYLEFL
DVWGHGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 306)

4970_K22 (PGT-144) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS***GNTFRK***YDVHWVRQATGQGLEWVG
WMSHEGDKTESAQRFKGRVSFTRDNSASTAYIELRGLTSDDTAIYYCTG***GSK***
HRLRDYVLYDDYGLINQQEWNDYLEFLDVWGHGTAVTVSS (SEQ ID NO: 307)

4970_K22 (PGT-144) CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: KYDVH (SEQ ID NO: 277)
CDR 2: WMSHEGDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 278)
CDR 3: GSKHRLRDYVLYDDYGLINQQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 3090)

4970_K22 (PGT-144) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GNTFRK (SEQ ID NO: 309)
CDR 2: WMSHEGDKTE (SEQ ID NO: 281)
CDR 3: GSKHRLRDYVLYDDYGLINQQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 308)

4970_K22 (PGT-144) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de kappa: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAGGCTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTCTGGGTCTCTGGA
TCCAGTGCG**GATACTGTCGTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGTCCGTC**
ACCCCTGGAGAGGCGGCCTCCATGTCCTGTACGTCGACTCAGAGCCT
CCGGCATAGTAATGGAGCCAACTATTTGGCTTGGTACCAGCACAAAC
CAGGGCAGTCTCCACGACTCCTAATCCGTTTAGGTTCTCAACGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGATTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACTCATTT
TACACTGAAAATCAGTAGAGTGGAGGCTGACGATGCTGCAATTTATT
ATTGCATGCAAGGTCTGAACCGTCCCTGGACGTTCGGCAAGGGGACC
AAGTTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT
GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC
GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCA
AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGA
CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGA
GCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 310)

4970_K22 (PGT-144) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera de kappa:

GATACTGTCGTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGTCCGTCACCCCTGGA
GAGGCGGCCTCCATGTCCTGTACGTCGACTCAGAGCCTCCGGCATAG
TAATGGAGCCAACTATTTGGCTTGGTACCAGCACAAACCAGGGCAGT
CTCCACGACTCCTAATCCGTTTAGGTTCTCAACGGGCCTCCGGGGTC
CCTGACAGATTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACTCATTTTACACTGAA
AATCAGTAGAGTGGAGGCTGACGATGCTGCAATTTATTATTGCATGC
AAGGTCTGAACCGTCCCTGGACGTTCGGCAAGGGGACCAAGTTGGAG
ATCAAA (SEQ ID NO: 311)

4970_K22 (PGT-144) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera kappa: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MRLPAQLLGLLMLWVSGSSA***DTVVTQSPLSLSVTPGEAASMSCTSTQSLRHS**
NGANYLAWYQHKPGQSPRLLIRLGSQRASGVPDRFSGSGSGTHFTLKISR
VEADDAAIYYCMQGLNRPWTFGKGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 312)

4970_K22 (PGT-144) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera kappa: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

DTVVTQSPLSLSVTPGEAASMSC***TSTQSLRHSNGANYLA***WYQHKPGQSPRLLI
R***LGSQRAS***GVPDRFSGSGSGTHFTLKISRVEADDAAIYYC***MQGLNRPWT***FGK
GTKLEIK (SEQ ID NO: 313)

4970_K22 (PGT-144) CDR de Kabat de cadena ligera kappa:

CDR 1: TSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 303)
CDR 2: LGSQRAS (SEQ ID NO: 287)
CDR 3: MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288)

4970_K22 (PGT-144) CDR de Chothia de la cadena ligera kappa:

CDR 1: TSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 303)
CDR 2: LGSQRAS (SEQ ID NO: 287)
CDR 3: MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288)

El anticuerpo 4838_L06 (PGT-121) incluye una región variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 79), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID Nº: 63, y una región variable de la cadena ligera (SEQ ID NO: 149) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 147.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4838_L06 (PGT-121) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: DSYWS (SEQ ID NO: 90), YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO: 265) y TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 143). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4838_L06 (PGT-121) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 150), NNQDRPS (SEQ ID NO: 151) y HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 152).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4838_L06 (PGT-121) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GASISD (SEQ ID NO: 144), YVHKSGDTN (SEQ ID NO: 145) y TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 143) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4838_L06 (PGT-121) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 150), NNQDRPS (SEQ ID NO: 151) y HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 152).

El anticuerpo 4873_E03 (PGT-121) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 79), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 63, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 149) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 147.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4873_E03 (PGT-121) tienen las siguientes secuencias según la

definición de Kabat: DSYWS (SEQ ID NO: 90), YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO: 265) y TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 143). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4873_E03 (PGT-121) tienen las siguientes secuencias según definición de Kabat: GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 150), NNQDRPS (SEQ ID NO: 151) y HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 152).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4873_E03 (PGT-121) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GASISD (SEQ ID NO: 144), YVHKSGDTN (SEQ ID NO: 145) y TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 143)) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4873_E03 (PGT-121) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 150), NNQDRPS (SEQ ID NO: 151) y HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 152).

El anticuerpo (PGT-122) 4877_D15 incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 156), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 154, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 161) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 159.

Las CDR de la cadena pesada del anticuerpo 4877_D15 (PGT-122) tienen las siguientes secuencias por Kabat definición: DNYWS (SEQ ID NO: 261), YVHDSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 157) y TKHGRRIYGVVAFKEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 262). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4877_D15 (PGT-122) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: GEESLGSRSVI (SEQ ID NO: 162), NNNDRPS (SEQ ID NO: 163) y HIWDSRRPTNWV (SEQ ID NO: 164).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4877_D15 (PGT-122) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GTLVRD (SEQ ID NO: 263), YVHDSGDTN (SEQ ID NO: 264) y TKHGRRIYGVVAFKEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 262) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4877_D15 (PGT-122) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GEESLGSRSVI (SEQ ID NO: 162), NNNDRPS (SEQ ID NO: 163) y HIWDSRRPTNWV (SEQ ID NO: 164).

El anticuerpo 4858_P08 (PGT-123) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 168), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 166, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 177) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 175.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4858_P08 (PGT-123) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: DAYWS (SEQ ID NO: 169), YVHHSGDTNYNPSLKR (SEQ ID NO: 170), ALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDV (SEQ ID NO: 171). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4858_P08 (PGT-123) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: GKESIGSRAVQ (SEQ ID NO: 178), NNQDRPA (SEQ ID NO: 179) y HIYDARGGTNWV (SEQ ID NO: 180).

Las CDR de la cadena pesada del anticuerpo 4858_P08 (PGT-123) tienen las siguientes secuencias por definición de Chothia: GASIND (SEQ ID NO: 172), YVHHSGDTN (SEQ ID NO: 173), ALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDV (SEQ ID NO: 171). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4858_P08 (PGT-123) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GKESIGSRAVQ (SEQ ID NO: 178), NNQDRPA (SEQ ID NO: 179), HIYDARGGTNWV (SEQ ID NO: 180).

El anticuerpo 5123_A06 (PGT-125) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 164), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 182, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 193) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 191.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5123_A06 (PGT-125) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: ACTYFWG (SEQ ID NO: 185), SLSHCQSFWGSGWTFHNPSLKS (SEQ ID NO: 186) y FDGEVLVYNHWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 187). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5123_A06 (PGT-125) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: NGTATNFVS (SEQ ID NO: 194), GVDKRPP (SEQ ID NO: 195) y GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5123_A06 (PGT-125) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GESTGACT (SEQ ID NO: 188), SLSHCQSFWGSGWTF (SEQ ID NO: 189) y FDGEVLVYNHWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 187)) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5123_A06 (PGT-125) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: NGTATNFVS (SEQ ID NO: 194), GVDKRPP (SEQ ID NO: 195) y GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196).

El anticuerpo 5141_B17 (PGT-126) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 200), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 198, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 209) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 207.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5141_B17 (PGT-126) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: ACDYFWG (SEQ ID NO: 201), GLSHCAGYYNTGWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 202) y

FDGEVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 203). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5141_B17 (PGT-126) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: TGTSNRFVS (SEQ ID NO: 210), GVNKRPS (SEQ ID NO: 211) y SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5141_B17 (PGT-126) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GDSTAACD (SEQ ID NO: 204), GLSHCAGYYNTGWTY (SEQ ID NO: 205) y FDGEVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 203)) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5141_B17 (PGT-126) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: TGTSNRFVS (SEQ ID NO: 210), GVNKRPS (SEQ ID NO: 211) y SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212).

El anticuerpo 5147_N06 (PGT-130) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 216), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 214, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 225) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 223.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5147_N06 (PGT-130) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: TGHYYWG (SEQ ID NO: 217), HIHYTTAVLHNPSLKS (SEQ ID NO: 218) y SGGDILYYYEWQKPHWFSP (SEQ ID NO: 219). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5147_N06 (PGT-130) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: NGTSSDIGGWNFVS (SEQ ID NO: 226), EVNKRPS (SEQ ID NO: 227) y SSLFGRWDVV (SEQ ID NO: 228).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5147_N06 (PGT-130) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GESINTGH (SEQ ID NO: 220), HIHYTTAVL (SEQ ID NO: 221) y SGGDILYYYEWEWKKPHWFSP (SEQ ID NO: 219). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5147_N06 (PGT-130) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: NGTSSDIGGWNFVS (SEQ ID NO: 226), EVNKRPS (SEQ ID NO: 227) y SSLFGRWDVV (SEQ ID NO: 228).

El anticuerpo 5343_B08 (PGT-135) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 232), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 230, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 242) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 239.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5343_B08 (PGT-135) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: GGEWGDKDYHWG (SEQ ID NO: 233), SIHWRGTTHYKESLRR (SEQ ID NO: 234) y HRHHDVFMLVPIAGWFDV (SEQ ID NO: 235). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5343_B08 (PGT-135) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: RASQNINKNLA (SEQ ID NO: 243), ETYSKIA (SEQ ID NO: 244) y QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5343_B08 (PGT-135) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GDSIRGGEWGDKD (SEQ ID NO: 236), SIHWRGTTH (SEQ ID NO: 237) y HRHHDVFMLVPIAGWFDV (SEQ ID NO: 235) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5343_B08 (PGT-135) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: RASQNINKNLA (SEQ ID NO: 243), ETYSKIA (SEQ ID NO: 244) y QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245).

El anticuerpo 5344_E16 (PGT-135) incluye una región variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 232), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 230, y una región variable de la cadena ligera (SEQ ID NO: 242) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 239.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5344_E16 (PGT-135) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: GGEWGDKDYHWG (SEQ ID NO: 233), SIHWRGTTHYKESLRR (SEQ ID NO: 234) y HRHHDVFMLVPIAGWFDV (SEQ ID NO: 235). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5344_E16 (PGT-135) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: RASQNINKNLA (SEQ ID NO: 243), ETYSKIA (SEQ ID NO: 244) y QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5344_E16 (PGT-135) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GDSIRGGEWGDKD (SEQ ID NO: 236), SIHWRGTTH (SEQ ID NO: 237) y HRHHDVFMLVPIAGWFDV (SEQ ID NO: 235). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5344_E16 (PGT-135) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: RASQNINKNLA (SEQ ID NO: 243), ETYSKIA (SEQ ID NO: 244) y QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245).

El anticuerpo 5329_C19 (PGT-136) incluye una región variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 249), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 247, y una región variable de la cadena ligera (SEQ ID NO: 258) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 256.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5329_C19 (PGT-136) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: GTDWGENDFHYG (SEQ ID NO: 250), SIHWRGRTTHYKTSFRS (SEQ ID NO: 251) y HKYHDIFRVVPVAGWFDP (SEQ ID NO: 252). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5329_C19 (PGT-136) tienen

las siguientes secuencias según la definición de Kabat: RASQNVKNNLA (SEQ ID NO: 259), DASSRAG (SEQ ID NO: 260) y QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5329_C19 (PGT-136) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GGSMRGTDWGEND (SEQ ID NO: 253), SIHWRGRTTH (SEQ ID NO: 254) y HKYHDIFRVVPVAGWFDP (SEQ ID NO: 252). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5329_C19 (PGT-136) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: RASQNVKNNLA (SEQ ID NO: 259), DASSRAG (SEQ ID NO: 260) y QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245).

El anticuerpo 5366_P21 (PGT-136) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 249), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 247, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 258) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 256.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5366_P21 (PGT-136) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: GTDWGENDFHYG (SEQ ID NO: 250), SIHWRGRTTHYKTSFRS (SEQ ID NO: 251) y HKYHDIFRVVPVAGWFDP (SEQ ID NO: 252). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5366_P21 (PGT-136) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: RASQNVKNNLA (SEQ ID NO: 259), DASSRAG (SEQ ID NO: 260) y QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5366_P21 (PGT-136) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GGSMRGTDWGEND (SEQ ID NO: 253), SIHWRGRTTH (SEQ ID NO: 254) y HKYHDIFRVVPVAGWFDP (SEQ ID NO: 252) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5366_P21 (PGT-136) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: RASQNVKNNLA (SEQ ID NO: 259), DASSRAG (SEQ ID NO: 260) y QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245).

El anticuerpo 5964_G22 (PGT-141) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 276), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 274, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 285) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 283.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5964_G22 (PGT-141) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KYDVH (SEQ ID NO: 277), WMSHEGDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 278) y GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5964_G22 (PGT-141) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5964_G22 (PGT-141) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GNTFSK (SEQ ID NO: 280), WMSHEGDKTE (SEQ ID NO: 281) y GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 27). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5964_G22 (PGT-141) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

El anticuerpo 4993_K13 (PGT-141) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 276), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 290, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 285) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 283.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4993_K13 (PGT-141) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KYDVH (SEQ ID NO: 277), WMSHEGDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 278) y GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4993_K13 (PGT-141) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4993_K13 (PGT-141) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GNTFSK (SEQ ID NO: 280), WMSHEGDKTE (SEQ ID NO: 281) y GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 27). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4993_K13 (PGT-141) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

El anticuerpo 4995_E20 (PGT-142) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 292), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 315, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 285) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 283.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4995_E20 (PGT-142) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KYDVH (SEQ ID NO: 277), WISHERDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 293) y GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4995_E20 (PGT-142) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ

ID NO: 286), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4995_E20 (PGT-142) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GNTFSK (SEQ ID NO: 280), WISHERDKTE (SEQ ID NO: 294) y GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4995_E20 (PGT-142) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

El anticuerpo 4980_N08 (PGT-143) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 298), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 296, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 302) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 300.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4980_N08 (PGT-143) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KYDVH (SEQ ID NO: 277), WMSHEGDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 278) y GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4980_N08 (PGT-143) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: TSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 303), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4980_N08 (PGT-143) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GNTFSK (SEQ ID NO: 280), WMSHEGDKTE (SEQ ID NO: 281) y GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 27). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4980_N08 (PGT-143) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: TSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 303), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

El anticuerpo 4970_K22 (PGT-144) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 307), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 305, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 313) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 311.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4970_K22 (PGT-144) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KYDVH (SEQ ID NO: 277), WMSHEGDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 278) y GSKHRLRDYVLYDDYGLINQQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 308). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4970_K22 (PGT-144) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: TSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 303), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4970_K22 (PGT-144) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GNTFRK (SEQ ID NO: 309), WMSHEGDKTE (SEQ ID NO: 281) y GSKHRLRDYVLYDDYGLINQQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 30) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4970_K22 (PGT-144) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: TSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 303), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287) y MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288).

Se determinaron las secuencias de anticuerpos monoclonales humanos adicionales, incluidas las secuencias de las regiones variables de las cadenas pesadas Gamma y Kappa o Lambda. Además, se determinó la secuencia de cada uno de los polinucleótidos que codifican las secuencias de anticuerpos. A continuación se muestran las secuencias de polipéptidos y polinucleótidos de las cadenas pesadas gamma y las cadenas ligeras kappa, con los péptidos señal en el extremo N (o extremo 5') y las regiones constantes en el extremo C (o extremo 3') de las regiones variables, que se muestran en texto en negrita.

5145_B14 (PGT-127) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTC
CTGTCC**CAGCCGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGGAGGC**
TTCGGAGACCCTGTCCCTCACGTGCACTGTGTCCGGCGACTCCACTG
GTCGTTGTAATTATTTCTGGGGCTGGGTCCGGCAGCCCCCAGGGAAG
GGGCTGGAGTGGATTGGGAGTTTGTCCCACTGTAGAAGTTACTACAA
TACTGACTGGACCTACCACAACCCGTCTCTCAAGAGTCGACTCACTAT
TTCACTCGACACGCCCAAGAATCAGGTCTTCCTGAGATTGACCTCTGT
GACCGCCGCGGACACGGCCACTTATTACTGTGCGCGATTCGGCGGCG
AAGTTCTAGTGTACAGAGATTGGCCAAAGCCGGCCTGGGTCGACCTC
TGGGGCCGGGGAACGCTGGTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAA
GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG
GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG
ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCG
TGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC
AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTG
ACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA
CCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC
CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC
AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA
GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC
CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA
TCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA
GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCT
CCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 316)

5145_B14 (PGT-127) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena pesada gamma:

CAGCCGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGGAGGCTTCGGAGA
CCCTGTCCCTCACGTGCACTGTGTCCGGCGACTCCACTGGTCGTTGTAATT
ATTTCTGGGGCTGGGTCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATT
GGGAGTTTGTCCCACTGTAGAAGTTACTACAATACTGACTGGACCTACCA
CAACCCGTCTCTCAAGAGTCGACTCACTATTTCACTCGACACGCCCAAGA
ATCAGGTCTTCCTGAGATTGACCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCACT
TATTACTGTGCGCGATTCGGCGGCGAAGTTCTAGTGTACAGAGATTGGCC

AAAGCCGGCCTGGGTCGACCTCTGGGGCCGGGGAACGCTGGTCGTCACCG
TCTCGAGC (SEQ ID NO: 317)

5145_B14 (PGT-127) secuencia de aminoácidos de la cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MKHLWFFLLLVAAPRWVLS***QPQLQESGPGLVEASETLSLTCTVSGDSTGRC**
NYFWGWVRQPPGKGLEWIGSLSHCRSYYNTDWTYHNPSLKSRLTISLDT
PKNQVFLRLTSVTAADTATYYCARFGGEVLVYRDWPKPAWVDLWGRG
TLVVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 318)

5145_B14 (PGT-127) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QPQLQESGPGLVEASETLSLTCTVS***GDSTGRCN***YFWGWVRQPPGKGLEWIG***S***
LSHCRSYYNTDWTYHNPSLKSRLTISLDTPKNQVFLRLTSVTAADTATYYCAR
FGGEVLVYRDWPKPAWVDLWGRGTLVVTVSS (SEQ ID NO: 319)

5145_B14 (PGT-127) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: RCNYFWG (SEQ ID NO: 320)
CDR 2: SLSHCRSYYNTDWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 321)
CDR 3: FGGEVLVYRDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 322)

5145_B14 (PGT-127) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GDSTGRCN (SEQ ID NO: 323)
CDR 2: SLSHCRSYYNTDWTY (SEQ ID NO: 324)
CDR 3: FGGEVLVYRDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 322)

5145_B14 (PGT-127) secuencia de nucleótidos de cadena ligera lambda: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGCCTGGGCTCTGCTCCTCCTCACCCTCCTCACTCAGGGCACAGGGGC
CTGGGCC**CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCC**
TGGACAGTCAATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAATAACTTTGT
CTCCTGGTACCAACAATACCCAGGCAAGGCCCCCAAACTCGTCATTT
ATGAGGTCAATAAGCGCCCCTCAGGTGTCCCTGATCGTTTCTCTGGC
TCCAAGTCTGGCAGCACGGCCTCCCTGACCGTCTCTGGACTCCAGGC
TGACGATGAGGGTGTCTATTATTGTAGTTCACTTGTAGGCAACTGGG
ATGTGATTTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTAGGTCAGCCCA

AGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAG
CCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCC
GTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGG
AGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAG
CTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCT
GCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTAC
AGAATGTTCATAG (SEQ ID NO:327)

5145_B14 (PGT-127) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera lambda:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCA
ATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAATAACTTTGTCTCCTGGTACCAA
CAATACCCAGGCAAGGCCCCCAAACTCGTCATTTATGAGGTCAATAAGCG
CCCCTCAGGTGTCCCTGATCGTTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAGCACGGC
CTCCCTGACCGTCTCTGGACTCCAGGCTGACGATGAGGGTGTCTATTATTG
TAGTTCACTTGTAGGCAACTGGGATGTGATTTTCGGCGGAGGGACCAAGT
TGACCGTCCTA (SEQ ID NO: 328)

5145_B14 (PGT-127) secuencia de aminoácidos de cadena ligera lambda: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MAWALLLLTLLTQGTGAWA***QSALTQPPSASGSPGQSITISCTGTSNNFVSWY**
QQYPGKAPKLVIYEVNKRPSGVPDRFSGSKSGSTASLTVSGLQADDEGVY
YCSSLVGNWDVIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLI
SDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS
HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 329)

5145_B14 (PGT-127) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QSALTQPPSASGSPGQSITISC***TGTSNNFVS***WYQQYPGKAPKLVIY***EVNKRPS***
GVPDRFSGSKSGSTASLTVSGLQADDEGVYYC***SSLVGNWDVI***FGGGTKLTVL
(SEQ ID NO: 330)

5145_B14 (PGT-127) CDR de Kabat de cadena ligera lambda:

CDR 1: TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325)
CDR 2: EVNKRPS (SEQ ID NO: 227)
CDR 3: SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212)

5145_B14 (PGT-127) CDR de Chothia de la cadena ligera lambda:

CDR 1: TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325)
CDR 2: EVNKRPS (SEQ ID NO: 227)
CDR 3: SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212)

5114_A19 (PGT-128) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTC
CTGTCC**CAGCCGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAACACTGGTGGAGGC**
TTCGGAGACTCTGTCCCTCACCTGCGCTGTGTCCGGCGACTCCACTG
CTGCATGTAATTCTTTCTGGGGCTGGGTCCGGCAGCCCCCAGGGAAG
GGGCTGGAGTGGGTTGGGAGTTTGTCCCATTGTGCAAGCTATTGGAA
TCGTGGGTGGACCTACCACAACCCGTCTCTCAAGAGTCGGCTCACGC
TTGCTCTCGACACACCCAAGAATCTGGTCTTCCTCAAATTAAATTCTG
TGACTGCCGCGGACACGGCCACTTACTACTGTGCGCGATTCGGCGGC
GAAGTTTTACGCTACACGGATTGGCCAAAGCCGGCCTGGGTCGACCT
CTGGGGCCGGGGAACGCTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGG
GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC
ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC
GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGG
CTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC
CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG
CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA
AAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG
ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGA
GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA
CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGT
CCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCA
AGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG
AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA
ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA(SEQ ID NO: 331)

5114_A19 (PGT-128) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGCCGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAACACTGGTGGAGGCTTCGGAGA
CTCTGTCCCTCACCTGCGCTGTGTCCGGCGACTCCACTGCTGCATGTAATT
CTTTCTGGGGCTGGGTCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTT
GGGAGTTTGTCCCATTGTGCAAGCTATTGGAATCGTGGGTGGACCTACCA
CAACCCGTCTCTCAAGAGTCGGCTCACGCTTGCTCTCGACACACCCAAGA
ATCTGGTCTTCCTCAAATTAAATTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCACTT
ACTACTGTGCGCGATTCGGCGGCGAAGTTTTACGCTACACGGATTGGCCA
AAGCCGGCCTGGGTCGACCTCTGGGGCCGGGGAACGCTGGTCACCGTCTC
GAGC (SEQ ID NO:332)

5114_A19 (PGT-128) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MKHLWFFLLLVAAPRWVLS***QPQLQESGPTLVEASETLSLTCAVSGDSTAAC**
NSFWGWVRQPPGKGLEWVGSLSHCASYWNRGWTYHNPSLKSRLTLAL
DTPKNLVFLKLNSVTAADTATYYCARFGGEVLRYTDWPKPAWVDLWG
RGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 333)

5114_A19 (PGT-128) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QPQLQESGPTLVEASETLSLTCAVS***GDSTA<u>ACN</u>***<u>SFWG</u>WVRQPPGKGLEWVG
<u>SLSHCASYWNRGWTY</u><u>HNPSLKS</u>RLTLALDTPKNLVFLKLNSVTAADTATYYC
AR***<u>FGGEVLRYTDWPKPAWVDL</u>***WGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 334)

5114_A19 (PGT-128) CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: ACNSFWG (SEQ ID NO: 326)
CDR 2: SLSHCASYWNRGWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 335)
CDR 3: FGGEVLRYTDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 336)

5114_A19 (PGT-128) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GDSTAACN (SEQ ID NO: 337)
CDR 2: SLSHCASYWNRGWTY (SEQ ID NO: 338)
CDR 3: FGGEVLRYTDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 336)

5114_A19 (PGT-128) secuencia de nucleótidos de cadena ligera lambda: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGCCTGGGCTCTGCTCCTCCTCACCCTCCTCACTCAGGGCACAGGGGC
CTGGGCC**CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCC**
TGGACAGTCAATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAATAACTTTGT
CTCCTGGTACCAGCAACACGCAGGCAAGGCCCCCAAGCTCGTCATTT
ATGACGTCAATAAGCGCCCCTCAGGTGTCCCTGATCGTTTCTCTGGC
TCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCGTCTCTGGACTCCAGAC
TGACGATGAGGCTGTCTATTACTGCGGCTCACTTGTAGGCAACTGGG
ATGTGATTTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTAAGGTCAGCCCA
AGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAG
CCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCC
GTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGG

AGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAG
CTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCT
GCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTAC
AGAATGTTCATAG(SEQ ID NO: 390)

5114_A19 (PGT-128) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera lambda:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCA
ATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAATAACTTTGTCTCCTGGTACCAG
CAACACGCAGGCAAGGCCCCCAAGCTCGTCATTTATGACGTCAATAAGCG
CCCCTCAGGTGTCCCTGATCGTTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGC
CTCCCTGACCGTCTCTGGACTCCAGACTGACGATGAGGCTGTCTATTACTG
CGGCTCACTTGTAGGCAACTGGGATGTGATTTTCGGCGGAGGGACCAAGT
TGACCGTCCTA(SEQ ID NO: 391)

5114_A19 (PGT-128) secuencia de aminoácidos de cadena ligera lambda: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MAWALLLLTLLTQGTGAWA***QSALTQPPSASGSPGQSITISCTGTSNNFVSWY**
QQHAGKAPKLVIYDVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQTDDEAV
YYCGSLVGNWDVIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVC
LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWK
SHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 392)

5114_A19 (PGT-128) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QSALTQPPSASGSPGQSITISC***TGTSNNFVS***WYQQHAGKAPKLVIY***DVNKRPS***
GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQTDDEAVYYC***GSLVGNWDVI***FGGGTKLTVL
(SEQ ID NO: 393)

5114_A19 (PGT-128) CDR de Kabat de la cadena ligera lambda:

CDR 1: TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325)
CDR 2: DVNKRPS (SEQ ID NO: 343)
CDR 3: GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196)

5114_A19 (PGT-128) CDR de Chothia de la cadena ligera lambda:

CDR 1: TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325)
CDR 2: DVNKRPS (SEQ ID NO: 343)
CDR 3: GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196)

5136_H01 (PGT-131) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTC
CTTTCC**CAGGTGCAACTACAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCC**
TTCGGAGACCCTTTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGACTCCATCAA
CACTGGTCATCACTACTGGGGCTGGGTCCGTCAGGTCCCAGGGAAGG
GACCGGAATGGATTGCTCACATCCACTATAATACGGCTGTCTTACAC
AATCCGGCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATTTCGATTTTCACCCTGAA
GAATCTGATTACCCTGAGCCTCAGTAATGTGACCGCCGCGGACACGG
CCGTCTATTTCTGCGTTCGATCCGGCGGCGACATTTTATACTATATTG
AGTGGCAAAAACCCCACTGGTTCTATCCCTGGGGCCCGGGAATTTTG
GTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG
CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC
CCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC
TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC
CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG
TGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA
AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGT
GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACG
TGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA
GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG
ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCT
CCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA
ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA
CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA
CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG
ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC
TCCGGGTAAATGA(SEQ ID NO: 344)

5136_H01 (PGT-131) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGTGCAACTACAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGA
CCCTTTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGACTCCATCAACACTGGTCATC
ACTACTGGGGCTGGGTCCGTCAGGTCCCAGGGAAGGGACCGGAATGGATT
GCTCACATCCACTATAATACGGCTGTCTTACACAATCCGGCCCTCAAGAG
TCGAGTCACCATTTCGATTTTCACCCTGAAGAATCTGATTACCCTGAGCCT
CAGTAATGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTCTATTTCTGCGTTCGATCCG
GCGGCGACATTTTATACTATATTGAGTGGCAAAAACCCCACTGGTTCTATC
CCTGGGGCCCGGGAATTTTGGTCACCGTCTCGAGC(SEQ ID NO: 345)

5136_H01 (PGT-131) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MKHLWFFLLLVAAPRWVLS***QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINTGH**
HYWGWVRQVPGKGPEWIAHIHYNTAVLHNPALKSRVTISIFTLKNLITLS

LSNVTAADTAVYFCVRSGGDILYYIEWQKPHWFYPWGPGILVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 346)

5136_H01 (PGT-131) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS***GDSINTGH***HYWGWVRQVPGKGPEWIA
HIHYNTAVLHNPALKSRVTISIFTLKNLITLSLSNVTAADTAVYFCVR***SGGDIL***
YYIEWQKPHWFYPWGPGILVTVSS (SEQ ID NO: 347)

5136_H01 CDR de Kabat de cadena pesada gamma (PGT-131):

CDR 1: TGHHYWG (SEQ ID NO: 348)
CDR 2: HIHYNTAVLHNPALKS (SEQ ID NO: 349)
CDR 3: SGGDILYYIEWQKPHWFYP (SEQ ID NO: 350)

5136_H01 (PGT-131) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GDSINTGH (SEQ ID NO: 351)
CDR 2: HIHYNTAVL (SEQ ID NO: 352)
CDR 3: SGGDILYYIEWQKPHWFYP (SEQ ID NO: 350)

5136_H01 (PGT-131) secuencia de nucleótidos de cadena ligera lambda: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGCCTGGGCTCTGCTCCTCCTCACCCTCCTCACTCAGGGCACAGGGTCC
TGGGCC**CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCTT**
GGACAGTCACTCACCATCTCCTGCAGTGGAACCGGCAGTGACATTGG
CAGTTGGAATTTTGTCTCCTGGTATCAACAATTCCCAGGCAGAGCCC
CCAACCTCATTATTTTTGAGGTCAATAGGCGGCGATCAGGGGTCCCT
GATCGCTTCTCTGGTTCCAAGTCGGGCAATACGGCCTCCCTGACCGT
CTCTGGGCTCCGGTCTGAGGATGAGGCTGAATATTTTTGCAGTTCCC
TTTCAGGCAGGTGGGACATTGTTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTGACC
GTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTC
CTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTG
ACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCC
GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACA
AGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCC
CACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGA
AGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCATAG(SEQ ID NO:353)

5136_H01 (PGT-131) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera lambda:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCTTGGACAGTCA
CTCACCATCTCCTGCAGTGGAACCGGCAGTGACATTGGCAGTTGGAATTT
TGTCTCCTGGTATCAACAATTCCCAGGCAGAGCCCCCAACCTCATTATTTT
TGAGGTCAATAGGCGGCGATCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGTTCCA
AGTCGGGCAATACGGCCTCCCTGACCGTCTCTGGGCTCCGGTCTGAGGAT
GAGGCTGAATATTTTTGCAGTTCCCTTTCAGGCAGGTGGGACATTGTTTTT
GGCGGAGGGACCAAGGTGACCGTCCTA (SEQ ID NO:354)

5136_H01 (PGT-131) secuencia de aminoácidos de cadena ligera lambda: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MAWALLLLTLLTQGTGSWA***QSALTQPPSASGSLGQSLTISCSGTGSDIGSWNF**
VSWYQQFPGRAPNLIIFEVNRRRSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLRSEDE
AEYFCSSLSGRWDIVFGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATL
VCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ
WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 355)

5136_H01 (PGT-131) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera lambda: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QSALTQPPSASGSLGQSLTISC***SGTGSDIGSWNFVS***WYQQFPGRAPNLIIF***EVN***
RRRSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLRSEDEAEYFC***SSLSGRWDIV***FGGGTKV
TVL (SEQ ID NO: 356)

5136_H01 (PGT-131) CDR de Kabat de cadena ligera lambda:

CDR 1: SGTGSDIGSWNFVS (SEQ ID NO: 357)
CDR 2: EVNRRRS (SEQ ID NO: 358)
CDR 3: SSLSGRWDIV (SEQ ID NO: 359)

5136_H01 (PGT-131) CDR de Chothia de la cadena ligera lambda:

CDR 1: SGTGSDIGSWNFVS (SEQ ID NO: 357)
CDR 2: EVNRRRS (SEQ ID NO: 358)
CDR 3: SSLSGRWDIV (SEQ ID NO: 359)

5345_I01 (PGT-137) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTTGCGGCTCCCAGATGTGTC
CTGTCT**GAGGTGCATCTGGAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAGGCC**
CTCGGAGACCTTGTCCCTGACTTGCACGGCCTCTGGTGGCTCCATAA
GGGGGGGCGAGTGGGGCGATAGTGACTACCACTGGGGCTGGGTCCG
CCACTCTCCCGAAAAGGGACTGGAATGGATTGGAAGTATTCATTGGC
GGGGGACCACCCACTACAACGCGCCCTTCCGGGGGCGAGGCAGATT

GTCGATAGACCTCTCCCGGAATCAATTCTCCCTGCGCCTGACGTCTG
TGACCGCCGAAGACACTGCCGTCTATTATTGTGTGAAGCACAAATAT
CATGACATTGTCATGGTGGTCCCCATTGCGGGCTGGTTCGACCCCTG
GGGCCAGGGACTCCAGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG
CGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG
TCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGT
CCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC
CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCA
GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC
TCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAG
TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC
CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTC
AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCT
CACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG
GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC
CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:360)

5345_I01 (PGT-137) secuencia de nucleótidos de región variable de la cadena pesada gamma:

GAGGTGCATCTGGAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAGGCCCTCGGAGA
CCTTGTCCCTGACTTGCACGGCCTCTGGTGGCTCCATAAGGGGGGGCGAG
TGGGGCGATAGTGACTACCACTGGGGCTGGGTCCGCCACTCTCCCGAAAA
GGGACTGGAATGGATTGGAAGTATTCATTGGCGGGGGACCACCCACTACA
ACGCGCCCTTCCGGGGGCGAGGCAGATTGTCGATAGACCTCTCCCGGAAT
CAATTCTCCCTGCGCCTGACGTCTGTGACCGCCGAAGACACTGCCGTCTAT
TATTGTGTGAAGCACAAATATCATGACATTGTCATGGTGGTCCCCATTGCG
GGCTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGACTCCAGGTCACCGTCTCGAGC(SE
Q ID NO:361)

5345_I01 (PGT-137) secuencia de aminoácidos de la cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MKHLWFFLLLVAAPRCVLS***EVHLEESGPGLVRPSETLSLTCTASGGSIRGGE**
WGDSDYHWGWVRHSPEKGLEWIGSIHWRGTTHYNAPFRGRGRLSIDLS
RNQFSLRLTSVTAEDTAVYYCVKHKYHDIVMVVPIAGWFDPWGQGLQV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 362)

5345_I01 (PGT-137) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

EVHLEESGPGLVRPSETLSLTCTAS***GGSIRGGEWGDSD***YHWGWVRHSPEKGL
EWIG***SIHWRGTTH***YNAPFRGRGRLSIDLSRNQFSLRLTSVTAEDTAVYYCVK
HKYHDIVMVVPIAGWFDPWGQGLQVTVSS (SEQ ID NO: 363)

5345_I01 (PGT-137) CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: GGEWGDSDYHWG (SEQ ID NO: 364)
CDR 2: SIHWRGTTHYNAPFRG (SEQ ID NO: 365)
CDR 3: HKYHDIVMVVPIAGWFDP (SEQ ID NO: 366)

PGT4545_ -137) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GGSIRGGEWGDSD (SEQ ID NO: 367)
CDR 2: SIHWRGTTH (SEQ ID NO: 237)
CDR 3: HKYHDIVMVVPIAGWFDP (SEQ ID NO: 366)

5345_I01 (PGT) secuencia de nucleótidos de cadena ligera kappa: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGAAACCCCAGCTCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGAT
ACTACTGGA**GAAATAATGATGACGCAGTCTCCAGCCATCCTGTCTGTG**
TCTCCAGGAGACAGAGCCACACTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGT
GAAGAATAATTTAGCCTGGTACCAGAAGAGACCTGGCCAGGCTCCCA
GACTCCTCATCTTTGATACATCCAGCAGGGCCTCTGGTATCCCTGCCA
GGTTCAGTGGCGGTGGTTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCGTCAAC
AGCATGCAGTCTGAAGACTTTGCGACTTATTACTGTCAGCAATATGAA
GAGTGGCCTCGGACGTTCGGCCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAAAC
GTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGT
TGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA
GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG
TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG
AGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 394)

5345_I01 (PGT-137) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera kappa:

GAAATAATGATGACGCAGTCTCCAGCCATCCTGTCTGTGTCTCCAGGAGA
CAGAGCCACACTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTGAAGAATAATTTAG
CCTGGTACCAGAAGAGACCTGGCCAGGCTCCCAGACTCCTCATCTTTGAT

ACATCCAGCAGGGCCTCTGGTATCCCTGCCAGGTTCAGTGGCGGTGGTTC
TGGGACAGAGTTCACTCTCACCGTCAACAGCATGCAGTCTGAAGACTTTG
CGACTTATTACTGTCAGCAATATGAAGAGTGGCCTCGGACGTTCGGCCAG
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 395)

5345_I01 (PGT-137) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera kappa: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*METPAQLLFLLLLWLPDTTG***EIMMTQSPAILSVSPGDRATLSCRASQSVKNN**
LAWYQKRPGQAPRLLIFDTSSRASGIPARFSGGGSGTEFTLTVNSMQSED
FATYYCQQYEEWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 396)

5345_I01 (PGT-137) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera kappa: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

EIMMTQSPAILSVSPGDRATLSC***RASQSVKNNLA***WYQKRPGQAPRLLIF***DTSS***
RASGIPARFSGGGSGTEFTLTVNSMQSEDFATYYC***QQYEEWPRT***FGQGTKVEI
K (SEQ ID NO: 397)

5345_I01 (PGT-137) CDR de Kabat de cadena ligera kappa:

CDR 1: RASQSVKNNLA (SEQ ID NO: 372)
CDR 2: DTSSRAS (SEQ ID NO: 373)
CDR 3: QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245)

5345_I01 (PGT-137) CDR de Chothia de la cadena ligera kappa:

CDR 1: RASQSVKNNLA (SEQ ID NO: 372)
CDR 2: DTSSRAS (SEQ ID NO: 373)
CDR 3: QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245)

4995_P16 (PGT-145) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGACTGGATTTGGAGGATCCTCTTCTTGGTGGCAGCAGCTACAAGTGC
CCACTCC**CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAAGTGAAGAAGC**
CTGGGTCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGAAACAGTTTC
AGTAATCATGATGTCCACTGGGTACGACAGGCCACTGGACAGGGGCT
TGAATGGATGGGATGGATGAGTCATGAGGGTGATAAGACAGGCTTGG
CACAAAAGTTTCAGGGCAGAGTCACCATCACGAGGGACAGTGGCGCA
AGTACAGTCTACATGGAGTTGCGCGGCCTGACAGCTGACGACACGGC
CATTTATTATTGTTTGACCGGCTCAAAACATCGCCTGCGAGATTATTT
TCTGTACAATGAATATGGCCCCAATTATGAAGAGTGGGGTGACTACC
TTGCGACTTTGGACGTCTGGGGCCATGGGACCGCGGTCACCGTCTCG
AGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAA

GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC
AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG
CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGA
ACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACA
CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTG
AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAC
GTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG
GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT
ACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT
GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA
GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATG
A (SEQ ID NO: 398)

4995_P16 (PGT-145) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAAGTGAAGAAGCCTGGGTCCTC
AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGAAACAGTTTCAGTAATCATGATG
TCCACTGGGTACGACAGGCCACTGGACAGGGGCTTGAATGGATGGGATG
GATGAGTCATGAGGGTGATAAGACAGGCTTGGCACAAAAGTTTCAGGGC
AGAGTCACCATCACGAGGGACAGTGGCGCAAGTACAGTCTACATGGAGTT
GCGCGGCCTGACAGCTGACGACACGGCCATTTATTATTGTTTGACCGGCT
CAAAACATCGCCTGCGAGATTATTTTCTGTACAATGAATATGGCCCCAATT
ATGAAGAGTGGGGTGACTACCTTGCGACTTTGGACGTCTGGGGCCATGGG
ACCGCGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:399)

4995_P16 (PGT-145) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MDWIWRILFLVAAATSAHS***QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGNSFSNH**
DVHWVRQATGQGLEWMGWMSHEGDKTGLAQKFQGRVTITRDSGAST
VYMELRGLTADDTAIYYCLTGSKHRLRDYFLYNEYGPNYEEWGDYLAT
LDVWGHGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 400)

4995_P16 (PGT-145) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS***GNSFSN***HDVH**WVRQATGQGLEWMG**
WMSHEGDKTGLAQKFQG**RVTITRDSGASTVYMELRGLTADDTAIYYCLT*****GS***
KHRLRDYFLYNEYGPNYEEWGDYLATLDVWGHGTAVTVSS (SEQ ID NO: 401)

4995_P16 (PGT-145) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: NHDVH (SEQ ID NO: 378)
CDR 2: WMSHEGDKTGLAQKFQG (SEQ ID NO: 379)
CDR 3: GSKHRLRDYFLYNEYGPNYEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO: 380)

4995_P16 (PGT-145) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GNSFSN (SEQ ID NO: 381)
CDR 2: WMSHEGDKTG (SEQ ID NO: 382)
CDR 3: GSKHRLRDYFLYNEYGPNYEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO: 380)

[0600] 4995_P16 (PGT-145) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de kappa: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAGGCTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTCTGGGTCTCTGGA
TCCGGTGCG**GAGGTTGTCATAACTCAGTCTCCACTCTTCCTGCCCGTC**
ACCCCTGGAGAGGCGGCCTCCTTGTCTTGCAAGTGCAGCCACAGCCT
CCAACATTCAACTGGAGCCAACTATTTGGCTTGGTACCTGCAGAGAC
CAGGGCAAACTCCACGCCTGTTGATCCATTTGGCCACTCATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGATTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTT
TACACTTAAAATCAGTCGAGTGGAGTCTGACGATGTTGGAACTTATTA
TTGCATGCAGGGTCTGCACAGTCCCTGGACGTTCGGCCAAGGGACCA
AGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG
CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAA
GGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC
TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGA
GCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:383)

4995_P16 (PGT-145) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera de kappa:

GAGGTTGTCATAACTCAGTCTCCACTCTTCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAG
GCGGCCTCCTTGTCTTGCAAGTGCAGCCACAGCCTCCAACATTCAACTGG
AGCCAACTATTTGGCTTGGTACCTGCAGAGACCAGGGCAAACTCCACGCC
TGTTGATCCATTTGGCCACTCATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGATTCA
GTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTTAAAATCAGTCGAGTGGAG

TCTGACGATGTTGGAACTTATTATTGCATGCAGGGTCTGCACAGTCCCTGG
ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO:384)

4995_P16 (PGT-145) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de kappa: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MRLPAQLLGLLMLWVSGSGA***EVVITQSPLFLPVTPGEAASLSCKCSHSLQHS**
TGANYLAWYLQRPGQTPRLLIHLATHRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR
VESDDVGTYYCMQGLHSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST
LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 385)

4995_P16 (PGT-145) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera kappa: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

EVVITQSPLFLPVTPGEAASLSC***KCSHSLQHSTGANYLA***WYLQRPGQTPRLLI
H***LATHRAS***GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVESDDVGTYYC***MQGLHSPWT***FGQ
GTKVEIK (SEQ ID NO: 386)

4995_P16 (PGT-145) CDR de Kabat de cadena ligera kappa lambda:

CDR 1: KCSHSLQHSTGANYLA (SEQ ID NO: 387)
CDR 2: LATHRAS (SEQ ID NO: 388)
CDR 3: MQGLHSPWT (SEQ ID NO: 389)

4995_P16 (PGT-145) CDR de Chothia de la cadena ligera kappa:

CDR 1: KCSHSLQHSTGANYLA (SEQ ID NO: 387)
CDR 2: LATHRAS (SEQ ID NO: 388)
CDR 3: MQGLHSPWT (SEQ ID NO: 389)

El anticuerpo 5145_B14 (PGT-127) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 319), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 317, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 330) codificada por el ácido nucleico secuencia mostrada en SEQ ID NO: 328.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5145_B14 (PGT-127) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: RCNYFWG (SEQ ID NO: 320), SLSHCRSYYNTDWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 321) y FGGEVLVYRDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 322). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5145_B14 (PGT-127) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325), EVNKRPS (SEQ ID NO: 227) y SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5145_B14 (PGT-127) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GDSTGRCN (SEQ ID NO: 323), SLSHCRSYYNTDWTY (SEQ ID NO: 324) y FGGEVLVYRDWPKPAWVDL (SEQ ID NO 322). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5145_B14 (PGT-127) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325), EVNKRPS (SEQ ID NO: 227) y SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212).

El anticuerpo 5114_A19 (PGT-128) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 334), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 332, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 393) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 391.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5114_A19 (PGT-128) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: ACNSFWG (SEQ ID NO: 326), SLSHCASYWNRGWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 335) y FGGEVLRYTDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 336). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5114_A19 (PGT-128) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325), DVNKRPS (SEQ ID NO: 343), GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5114_A19 (PGT-128) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GDSTAACN (SEQ ID NO: 337), SLSHCASYWNRGWTY (SEQ ID NO: 338), FGGEVLRYTDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 336).

Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5114_A19 (PGT-128) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325), DVNKRPS (SEQ ID NO: 343), GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196).

El anticuerpo 5136_H01 (PGT-131) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 347), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 345, y una región variable de cadena ligera

(SEQ ID NO: 356) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 354.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5136_H01 (PGT-131) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: TGHHYWG (SEQ ID NO: 348), HIHYNTAVLHNPALKS (SEQ ID NO: 349) y SGGDILYYIEWQKPHWFYP (SEQ ID NO: 350). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5136_H01 (PGT-131) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: SGTGSDIGSWNFVS (SEQ ID NO: 357), EVNRRRS (SEQ ID NO: 358) y SSLSGRWDIV (SEQ ID NO: 359).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5136_H01 (PGT-131) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GDSINTGH (SEQ ID NO: 351), HIHYNTAVL (SEQ ID NO: 352) y SGGDILYYIEWQKPHWFYP (SEQ ID NO: 350). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5136_H01 (PGT-131) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: SGTGSDIGSWNFVS (SEQ ID NO: 357), EVNRRRS (SEQ ID NO: 358) y SSLSGRWDIV (SEQ ID NO: 359).

El anticuerpo 5345_I01 (PGT-137) incluye una región variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 363), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 361, y una región variable de la cadena ligera (SEQ ID NO: 397) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 395.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5345_I01 (PGT-137) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: GGEWGDSDYHWG (SEQ ID NO: 364), SIHWRGTTHYNAPFRG (SEQ ID NO: 365) y HKYHDIVMVVPIAGWFDP (SEQ ID NO: 366). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5345_I01 (PGT-137) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: RASQSVKNNLA (SEQ ID NO: 372), DTSSRAS (SEQ ID NO: 373) y QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5345_I01 (PGT-137) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GGSIRGGEWGDSD (SEQ ID NO: 367), SIHWRGTTH (SEQ ID NO: 237) y HKYHDIVMVVPIAGWFDP (SEQ ID NO: 366) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5345_I01 (PGT-137) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: RASQSVKNNLA (SEQ ID NO: 372), DTSSRAS (SEQ ID NO: 373) y QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245).

El anticuerpo 4995_P16 (PGT-145) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 401), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 399, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 386) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 384.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4995_P16 (PGT-145) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: NHDVH (SEQ ID NO: 378), WMSHEGDKTGLAQKFQG (SEQ ID NO: 379) y GSKHRLRDYFLYNEYGPNYEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO: 380). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4995_P16 (PGT-145) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KCSHSLQHSTGANYLA (SEQ ID NO: 387), LATHRAS (SEQ ID NO: 388) y MQGLHSPWT (SEQ ID NO: 389).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4995_P16 (PGT-145) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GNSFSN (SEQ ID NO: 381), WMSHEGDKTG (SEQ ID NO: 382) y GSKHRLRDYFLYNEYGPNYEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO: 380) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4995_P16 (PGT-145) tienen lo siguiente secuencias por definición de Chothia: KCSHSLQHSTGANYLA (SEQ ID NO: 387), LATHRAS (SEQ ID NO: 388) y MQGLHSPWT (SEQ ID NO: 389).

Se determinaron las secuencias de anticuerpos monoclonales humanos adicionales, incluidas las secuencias de las regiones variables de las cadenas pesadas Gamma y Kappa o Lambda. Además, se determinó la secuencia de cada uno de los polinucleótidos que codifican las secuencias de anticuerpos. A continuación se muestran las secuencias de polipéptidos y polinucleótidos de las cadenas pesadas gamma y las cadenas ligeras kappa, con los péptidos señal en el extremo N (o extremo 5') y las regiones constantes en el extremo C (o extremo 3') de las regiones variables, que se muestran en texto en negrita.

4835_F12 (PGT-124) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (secuencia líder en cursiva, región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCCT
*ATCC***CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAGACCTT**
CGGAGACCCTGTCCGTCACCTGCATCGTCTCTGGGGGCTCCATCAGC
AATTACTACTGGACTTGGATCCGACAGTCCCCAGGAAAGGGACTGGA
GTGGATAGGCTATATTTCTGACAGAGAAACAACGACTTACAATCCCT
CCCTCAACAGTCGAGCCGTCATATCACGAGACACGTCGAAAAACCAA
TTGTCCCTACAATTACGTTCCGTCACCACTGCGGACACGGCCATCTAT
TTCTGTGCGACAGCGCGCCGAGGACAGAGGATTTATGGAGTGGTTTC
ATTTGGAGAGTTCTTCTACTACTACTACATGGACGTCTGGGGCAAAG
GGACTGCGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCTCTGGCACCATCATCCAAGTCGACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG
GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC
CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT
TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC
AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACAT
GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT
CACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA
ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG
GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC
TGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA
CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG
CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGAT
GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA
CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAG
CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCT
CTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA(SEQ ID NO: 402)

4835_F12 (PGT-124) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena pesada gamma:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAGACCTTCGG
AGACCCTGTCCGTCACCTGCATCGTCTCTGGGGGCTCCATCAGCAAT
TACTACTGGACTTGGATCCGACAGTCCCCAGGAAAGGGACTGGAGTG
GATAGGCTATATTTCTGACAGAGAAACAACGACTTACAATCCCTCCCT
CAACAGTCGAGCCGTCATATCACGAGACACGTCGAAAAACCAATTGT
CCCTACAATTACGTTCCGTCACCACTGCGGACACGGCCATCTATTTCT
GTGCGACAGCGCGCCGAGGACAGAGGATTTATGGAGTGGTTTCATTT
GGAGAGTTCTTCTACTACTACTACATGGACGTCTGGGGCAAAGGGAC
TGCGGTCACCGTCTCCTCA(SEQ ID NO: 403)

4835_F12 (PGT-124) secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MKHLWFFLLLVAAPRWVLS***QVQLQESGPGLVRPSETLSVTCIVSGGSISNYY**
WTWIRQSPGKGLEWIGYISDRETTTYNPSLNSRAVISRDTSKNQLSLQLR
SVTTADTAIYFCATARRGQRIYGVVSFGEFFYYYYMDVWGKGTAVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 404)

4835_F12 (PGT-124) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QVQLQESGPGLVRPSETLSVTCIVS***GGSISN***YYWTWIRQSPGKGLEWIG***YISD***
RETTTYNPSLNSRAVISRDTSKNQLSLQLRSVTTADTAIYFCAT***ARRGQRIYG***
VVSFGEFFYYYYMDVWGKGTAVTVSS (SEQ ID NO: 405)

CDR de Kabat de la cadena pesada gamma 4835_F12 (PGT-124):

CDR 1: NYYWT (SEQ ID NO: 406)
CDR 2: YISDRETTTYNPSLNS (SEQ ID NO: 407)
CDR 3: ARRGQRIYGVVSFGEFFYYYYMDV (SEQ ID NO: 408)

4835_F12 (PGT-124) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GGSISN (SEQ ID NO: 409)
CDR 2: YISDRETTT (SEQ ID NO: 410)
CDR 3: ARRGQRIYGVVSFGEFFYYYYMDV (SEQ ID NO: 408)

4835_F12) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGCCTGGATCCCTCTCCTCCTCGGCCTCCTCTCTCACTGCACAGGGTCTGT
*GACG***TCCTATGTGAGCCCACTGTCAGTGGCCCTGGGGGAGACGGCCA**
GGATTTCCTGTGGACGACAGGCCCTTGGAAGTAGAGCTGTGCAGTGG
TATCAACATAAGCCAGGCCAGGCCCCTATTTTGCTCATCTATAATAAT
CAAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGGTTCTCTGGCACCCCTGA
TATTAATTTTGGGACCACGGCCACCCTGACTATCAGCGGGGTCGAAG
TCGGGGATGAAGCCGACTATTACTGTCACATGTGGGACTCTAGAAGT
GGTTTCAGTTGGTCTTTCGGCGGGGCGACCAGGCTGACCGTCCTAGG
TCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGA
GCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACC
CGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGC
GGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCG
GCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAAAA
GCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGT
GGCCCCTACAGAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 411)

4835_F12 (PGT-124) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera:

**TCCTATGTGAGCCCACTGTCAGTGGCCCTGGGGGAGACGGCCAGGAT
TTCCTGTGGACGACAGGCCCTTGGAAGTAGAGCTGTGCAGTGGTATC
AACATAAGCCAGGCCAGGCCCCTATTTTGCTCATCTATAATAATCAAG
ACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGGTTCTCTGGCACCCCTGATATT
AATTTTGGGACCACGGCCACCCTGACTATCAGCGGGGTCGAAGTCGG
GGATGAAGCCGACTATTACTGTCACATGTGGGACTCTAGAAGTGGTT
TCAGTTGGTCTTTCGGCGGGGCGACCAGGCTGACCGTCCTA**(SEQ ID NO: 412)

4835_F12 (PGT-124) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MAWIPLLLGLLSHCTGSVT***SYVSPLSVALGETARISCGRQALGSRAVQWYQ
HKPGQAPILLIYNNQDRPSGIPERFSGTPDINFGTTATLTISGVEVGDEAD
YYCHMWDSRSGFSWSFGGATRLTVL**GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKAT
LVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPE
QWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 413)

4835_F12 (PGT-124) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

SYVSPLSVALGETARISC***GRQALGSRAVQ***WYQHKPGQAPILLIY***NNQDRPS***GI
PERFSGTPDINFGTTATLTISGVEVGDEADYYC***HMWDSRSGFSWS***FGGATRL
TVL (SEQ ID NO: 414)

4835_F12 (PGT-124) CDR de Kabat de cadena ligera:

CDR 1: GRQALGSRAVQ (SEQ ID NO: 415)
CDR 2: NNQDRPS (SEQ ID NO: 151)
CDR 3: HMWDSRSGFSWS (SEQ ID NO: 416)

4835_F12 (PGT-124) CDR de Chothia de la cadena ligera:

CDR 1: GRQALGSRAVQ (SEQ ID NO: 415)
CDR 2: NNQDRPS (SEQ ID NO: 151)
CDR 3: HMWDSRSGFSWS (SEQ ID NO: 416)

4869_K15 (PGT-133) gamma pesado secuencia de nucleótidos de cadena: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCGT
*GTCC***CAGGTGCATCTGCAAGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGACGCCTT**
CGGAAACCCTGTCCCTCACTTGCACTGTGTCGAATGGCTCCGTCAGT
GGTCGCTTCTGGAGCTGGATCCGGCAGTCCCCAGGGAGAGGACTGG
AATGGATCGGTTATTTTTCTGACACTGACAGGTCTGAATATAATCCTT
CTCTCAGGAGTCGACTCACCTTATCAGTAGATAGATCTAAGAACCAG
TTGTCCCTGAGATTGAAGTCCGTGACCGCTGCGGATTCGGCCACTTA
TTACTGTGCGAGAGCACAGCAGGGGAAGAGGATCTATGGAATAGTGT
CTTTCGGAGAGTTCTTCTATTATTATTACATGGACGCCTGGGGCAAAG
GGACTCCGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCTCTGGCACCATCATCCAAGTCGACCTCTGGGGGGCACAGCGGCCCTGG
GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC
CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT
TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC
AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACAT
GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT
CACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA
ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG
GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC
TGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA
CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG
CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGAT
GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA

GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA
CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAG
CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCT
CTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA(SEQ ID NO: 417)

4869_K15 (PGT-133) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGTGCATCTGCAAGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGACGCCTTCGG
AAACCCTGTCCCTCACTTGCACTGTGTCGAATGGCTCCGTCAGTGGT
CGCTTCTGGAGCTGGATCCGGCAGTCCCCAGGGAGAGGACTGGAAT
GGATCGGTTATTTTTCTGACACTGACAGGTCTGAATATAATCCTTCTC
TCAGGAGTCGACTCACCTTATCAGTAGATAGATCTAAGAACCAGTTG
TCCCTGAGATTGAAGTCCGTGACCGCTGCGGATTCGGCCACTTATTA
CTGTGCGAGAGCACAGCAGGGGAAGAGGATCTATGGAATAGTGTCTT
TCGGAGAGTTCTTCTATTATTATTACATGGACGCCTGGGGCAAAGGG
ACTCCGGTCACCGTCTCCTCA(SEQ ID NO: 418)

4869_K15 (PGT-133) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MKHLWFFLLLVAAPRWVVS***QVHLQESGPGLVTPSETLSLTCTVSNGSVSGRF**
WSWIRQSPGRGLEWIGYFSDTDRSEYNPSLRSRLTLSVDRSKNQLSLRLK
SVTAADSATYYCARAQQGKRIYGIVSFGEFFYYYYMDAWGKGTPVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 419)

4869_K15 (PGT-133) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QVHLQESGPGLVTPSETLSLTCTVS***NGSVSG***RFWSWIRQSPGRGLEWIG***YFSD***
TDRSEYNPSLRSRLTLSVDRSKNQLSLRLKSVTAADSATYYCAR***AQQGKRIY***
GIVSFGEFFYYYYMDAWGKGTPVTVSS (SEQ ID NO: 420)

CDR de Kabat de la cadena pesada gamma 4869_K15 (PGT-133):

CDR 1: GRFWS (SEQ ID NO: 421)
CDR 2: YFSDTDRSEYNPSLRS (SEQ ID NO: 422)
CDR 3: AQQGKRIYGIVSFGEFFYYYYMDA (SEQ ID NO: 423)

4869_K15 (PGT-133) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: NGSVG NGS: IDR 1: NGS: 424)
CDR 2: YFSDTDRSE (SEQ ID NO: 425)
CDR 3: AQQGKRIYGIVSFGEFFYYYYMDA (SEQ ID NO: 423)

4869_K15 (PGT-133) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGCCTGGATCCCTCTCCTCCTCGGCCTCCTCTCTCACTGCACAGGTTCTGA
*CACT***TCGTTAAACCCACTGTCGCTGGCCCCAGGAGCGACGGCCAAAA**
TTCCCTGCGGAGAAAGGAGCCGTGGAAGTAGGGCTGTCCAGTGGTAT
CAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCCACATTGATCATTTATAATAATCA
AGACCGGCCCGCAGGGGTCTCTGAACGATTTTCTGGCAATCCTGACG
TCGCTATTGGGGTGACGGCCACCCTGACCATCAGTCGGGTCGAAGTC
GGGGATGAGGCCGACTATTATTGTCACTATTGGGACAGTAGAAGTCC
CATCAGCTGGATTTTCGGCGGAGGGACCCAGCTGACCGTCCTGGGTC
AGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGC
TTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCG
GGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGG
GAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGC
CAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAAAAGCT
ACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGC
CCCTACAGAATGTTCATAG(SEQ ID NO: 426)

4869_K15 (PGT-133) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera:

TCGTTAAACCCACTGTCGCTGGCCCCAGGAGCGACGGCCAAAATTCC
CTGCGGAGAAAGGAGCCGTGGAAGTAGGGCTGTCCAGTGGTATCAG
CAGAAGCCAGGCCAGGCCCCCACATTGATCATTTATAATAATCAAGA
CCGGCCCGCAGGGGTCTCTGAACGATTTTCTGGCAATCCTGACGTCG
CTATTGGGGTGACGGCCACCCTGACCATCAGTCGGGTCGAAGTCGGG
GATGAGGCCGACTATTATTGTCACTATTGGGACAGTAGAAGTCCCAT
CAGCTGGATTTTCGGCGGAGGGACCCAGCTGACCGTCCTG(SEQ ID NO: 427)

4869_K15 (PGT-133) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MAWIPLLLGLLSHCTGSDT***SLNPLSLAPGATAKIPCGERSRGSRAVQWYQQ**
KPGQAPTLIIYNNQDRPAGVSERFSGNPDVAIGVTATLTISRVEVGDEADY
YCHYWDSRSPISWIFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLV
CLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQW
KSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 428)

4869_K15 (PGT-133) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

SLNPLSLAPGATAKIPC***GERSRGSRAVQ***WYQQKPGQAPTLIIY***NNQDRPA***GVS
ERFSGNPDVAIGVTATLTISRVEVGDEADYYC***HYWDSRSPISWI***FGGGTQLTV
L (SEQ ID NO: 429)

CDR de Kabat de la cadena ligera 4869_K15 (PGT-133):

CDR 1: GERSRGSRAVQ (SEQ ID NO: 430)
CDR 2: NNQDRPA (SEQ ID NO: 179)
CDR 3: HYWDSRSPISWI (SEQ ID NO: 431)

4869_K15 (PGT-133) CDR de Chothia de la cadena ligera:

CDR 1: GERSRGSRAVQ (SEQ ID NO: 430)
CDR 2: NNQDRPA (SEQ ID NO: 179)
CDR 3: HYWDSRSPISWI (SEQ ID NO: 431)

4876_M06 (PGT-134) gamma pesado secuencia de nucleótidos de cadena: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCGT
*GTCC***CAGGTGCATCTGCAAGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGACGCCTT**
CGGAAACCCTGTCCCTCACTTGCACTGTGTCGAATGGCTCCGTCAGT
GGTCGCTTCTGGAGCTGGATCCGGCAGTCCCCAGGGAGAGGACTGG
AATGGATCGGTTATTTTTCTGACACTGACAGGTCTGAATATAATCCTT
CTCTCAGGAGTCGACTCACCTTATCAGTCGATAGATCCAAGAACCAG
TTGTCCCTAAAATTGAAGTCCGTGACCGCTGCGGATTCGGCCACTTA
TTACTGTGCGAGAGCACAACAGGGGAAGAGGATCTATGGAATAGTGT
CTTTCGGAGAGTTGTTCTATTATTATTACATGGACGCCTGGGGCAAA
GGGACTCCGGTCACCGTCTCCTCAGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTC
TTCCCTCTGGCACCATCATCCAAGTCGACCTCTGGGGGGCACAGCGGCCCT
GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA
ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG
TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG
CTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACA
CCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACAC
ATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT
CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG
CGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC
AACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG
GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGA
GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA
CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA
TAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC

TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG
CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA(SEQ ID NO: 432)

4876_M06 (PGT-134) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGTGCATCTGCAAGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGACGCCTTCGG
AAACCCTGTCCCTCACTTGCACTGTGTCGAATGGCTCCGTCAGTGGT
CGCTTCTGGAGCTGGATCCGGCAGTCCCCAGGGAGAGGACTGGAAT
GGATCGGTTATTTTTCTGACACTGACAGGTCTGAATATAATCCTTCTC
TCAGGAGTCGACTCACCTTATCAGTCGATAGATCCAAGAACCAGTTG
TCCCTAAAATTGAAGTCCGTGACCGCTGCGGATTCGGCCACTTATTA
CTGTGCGAGAGCACAACAGGGGAAGAGGATCTATGGAATAGTGTCTT

TCGGAGAGTTGTTCTATTATTATTACATGGACGCCTGGGGCAAAGGG
ACTCCGGTCACCGTCTCCTCA(SEQ ID NO: 433)

4876_M06 (PGT-134) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MKHLWFFLLLVAAPRWVVS***QVHLQESGPGLVTPSETLSLTCTVSNGSVSGRF**
WSWIRQSPGRGLEWIGYFSDTDRSEYNPSLRSRLTLSVDRSKNQLSLKLK
SVTAADSATYYCARAQQGKRIYGIVSFGELFYYYYMDAWGKGTPVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 434)

4876_M06 (PGT-134) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QVHLQESGPGLVTPSETLSLTCTVS***NGSVSG***RFWSWIRQSPGRGLEWIG***YFSD***
TDRSEYNPSLRSRLTLSVDRSKNQLSLKLKSVTAADSATYYCAR***AQQGKRIY***
GIVSFGELFYYYYMDAWGKGTPVTVSS (SEQ ID NO: 435)

4876_M06 (PGT-134) gamma de cadena pesada CDR de Kabat:

CDR 1: GRFWS (SEQ ID NO: 421)
CDR 2: YFSDTDRSEYNPSLRS (SEQ ID NO: 422)
CDR 3: AQQGKRIYGIVSFGELFYYYYMDA (SEQ ID NO: 436)

4876_M06 (PGT-134) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma: NG IDS:
CDR 1: 424)
CDR 2: YFSDTDRSE (SEQ ID NO: 425)
CDR 3: AQQGKRIYGIVSFGELFYYYYDA (SEQ ID NO: 436)

4876_M06 (PGT-134) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGCCTGGATCCCTCTCCTCCTCGGCCTCCTCTCTCACTGCACAGGTTCTGA
*CACT***TCGTTAAACCCACTGTCGCTGGCCCCGGGAGCGACGGCCAAAA**
TTCCCTGCGGAGAAAGGAGCCGTGGAAGTAGGGCTGTCCAGTGGTAT
CAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCCACATTGATCATTTATAATAATCA
AGACCGGCCCGCAGGGGTCTCTGAACGATTTTCTGGCAATCCTGACG
TCGCTATTGGGGTGACGGCCACCCTGACCATCAGTCGGGTCGAAGTC
GGGGATGAGGGCGACTATTATTGTCACTATTGGGACAGTAGAAGTCC
CATCAGCTGGATTTTCGCCGGAGGGACCCAGTTGACCGTCCTGGGTC
AGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGC
TTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCG
GGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGG
GAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGC
CAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAAAAGCT
ACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGC
CCCTACAGAATGTTCATAG (SEQ ID NO: 437)

4876_M06 (PGT-134) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera:

TCGTTAAACCCACTGTCGCTGGCCCCGGGAGCGACGGCCAAAATTCC
CTGCGGAGAAAGGAGCCGTGGAAGTAGGGCTGTCCAGTGGTATCAG
CAGAAGCCAGGCCAGGCCCCCACATTGATCATTTATAATAATCAAGA
CCGGCCCGCAGGGGTCTCTGAACGATTTTCTGGCAATCCTGACGTCG
CTATTGGGGTGACGGCCACCCTGACCATCAGTCGGGTCGAAGTCGGG
GATGAGGGCGACTATTATTGTCACTATTGGGACAGTAGAAGTCCCAT
CAGCTGGATTTTCGCCGGAGGGACCCAGTTGACCGTCCTG (SEQ ID NO: 438)

4876_M06 (PGT-134) secuencia de aminoácidos de la cadena ligera: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MAWIPLLLGLLSHCTGSDT***SLNPLSLAPGATAKIPCGERSRGSRAVQWYQQ**
KPGQAPTLIIYNNQDRPAGVSERFSGNPDVAIGVTATLTISRVEVGDEGDY
YCHYWDSRSPISWIFAGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLV
CLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQW
KSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 439)

4876_M06 (PGT-134) de la cadena ligera de la región variable de secuencia de aminoácidos: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

SLNPLSLAPGATAKIPC***GERSRGSRAVQ***WYQQKPGQAPTLIIY***NNQDRPA***GVS
ERFSGNPDVAIGVTATLTISRVEVGDEGDYYC***HYWDSRSPISWI***FAGGTQLTV
L (SEQ ID NO: 440)

4876_M06 (PGT-134) CDR de Kabat de la cadena ligera:

CDR 1: GERSRGSRAVQ (SEQ ID NO: 430)
CDR 2: NNQDRPA (SEQ ID NO: 179)
CDR 3: HYWDSRSPISWI (SEQ ID NO: 431)

4876_M06 (PGT-134) CDR de Chothia de la cadena ligera:

CDR 1: GERSRGSRAVQ (SEQ ID NO: 430)
CDR 2: NNQDRPA (SEQ ID NO: 179)
CDR 3: HYWDSRSPISWI (SEQ ID NO: 431)

Sin embargo, la presente invención está dirigida específicamente al anticuerpo monoclonal anti-VIH humano 4876_M06 (PGT-134) que tiene una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 435 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 440.

5131_A17 (PGT-132) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCCT
*TTCC***CAGGTGCAACTACAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTT**
CGGAGACCCTTTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGACTCCATCAACA
CTGGTCATCACTACTGGGGCTGGGTCCGTCAGGTCCCAGGGAAGGGA
CCGGAATGGATTGCTCACATCCACTATAATACGGCTGTCTTGCACAAT
CCGGCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATTTCGATTTTCACCCTGAAGAA
TCTGATTACCCTGAGGCTCAGTAATATGACCGCCGCGGACACGGCCG
TCTATTTCTGCGTTCGATCCGGCGGCGACATTTTATACTATAATGAGT
GGCAAAAACCCCACTGGTTCTATCCCTGGGGCCCGGGAATTTTGGTC
ACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC
CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA
AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTG
ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTA
CTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGA
CCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA
GAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA
CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT
GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG
ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA
CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC
AGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA
CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC
AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGC
CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCG
TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG
CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC
GGGTAAATGA(SEQ ID NO: 441)

5131_A17 (PGT-132) secuencia de nucleótidos de región variable de la cadena pesada gamma:

CAGGTGCAACTACAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG
AGACCCTTTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGACTCCATCAACACTG
GTCATCACTACTGGGGCTGGGTCCGTCAGGTCCCAGGGAAGGGACC
GGAATGGATTGCTCACATCCACTATAATACGGCTGTCTTGCACAATCC
GGCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATTTCGATTTTCACCCTGAAGAATCT
GATTACCCTGAGGCTCAGTAATATGACCGCCGCGGACACGGCCGTCT
ATTTCTGCGTTCGATCCGGCGGCGACATTTTATACTATAATGAGTGGC
AAAAACCCCACTGGTTCTATCCCTGGGGCCCGGGAATTTTGGTCACC
GTCTCGAGC(SEQ ID NO: 442)

5131_A17 (PGT-132) secuencia de aminoácidos de la cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MKHLWFFLLLVAAPRWVLS***QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGDSINTGH**
HYWGWVRQVPGKGPEWIAHIHYNTAVLHNPALKSRVTISIFTLKNLITL
RLSNMTAADTAVYFCVRSGGDILYYNEWQKPHWFYPWGPGILVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 443)

5131_A17 (PGT-132) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS***GDSINTGH***HYWGWVRQVPGKGPEWIA
HIHYNTAVLHNPALKSRVTISIFTLKNLITLRLSNMTAADTAVYFCVR***SGGDIL***
YYNEWQKPHWFYPWGPGILVTVSS (SEQ ID NO: 444)

5131_A17 (PGT-132) CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: TGHHYWG (SEQ ID NO: 348)
CDR 2: HIHYNTAVLHNPALKS (SEQ ID NO: 349)
CDR 3: SGGDILYYNEWQKPHWFYP (SEQ ID NO: 445)

5131_A17 (PGT-132) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GDSINTGH (SEQ ID NO: 351)
CDR 2: HIHYNTAVL (SEQ ID NO: 352)
CDR 3: SGGDILYYNEWQKPHWFYP (SEQ ID NO: 445)

5131_A17 (PGT-132) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGCCTGGGCTCTGCTCCTCCTCACCCTCCTCACTCAGGGCACAGGGTCCTG
*GGCC***CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCTTG**
GACAGTCACTCACCATCTCCTGCAGTGGAACCGCCAGTGACATTGGC
AGTTGGAATTTTGTCTCCTGGTATCAACAATTCCCAGGCAGAGCCCC
CAACCTCATTATTTTTGAGGTCAATAGGCGGCGATCAGGGGTCCCTG
ATCGCTTCTCTGGTTCCAAGTCGGGCAATACGGCCTCCCTGACCGTC
TCTGGGCTCCGGTCTGAGGATGAGGCTGAATATTTTTGCAGTTCCCT
TTCAGGCAGGTGGGACATTGTTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTGACCG
TCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCT
CTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGAC
TTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGT
CAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAG
TACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCA
CAAAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAG
ACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCATAG(SEQ ID NO: 446)

5131_A17 (PGT-132) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCTTGGACA
GTCACTCACCATCTCCTGCAGTGGAACCGCCAGTGACATTGGCAGTT
GGAATTTTGTCTCCTGGTATCAACAATTCCCAGGCAGAGCCCCCAAC
CTCATTATTTTTGAGGTCAATAGGCGGCGATCAGGGGTCCCTGATCG
CTTCTCTGGTTCCAAGTCGGGCAATACGGCCTCCCTGACCGTCTCTG
GGCTCCGGTCTGAGGATGAGGCTGAATATTTTTGCAGTTCCCTTTCA
GGCAGGTGGGACATTGTTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTGACCGTCCT
A(SEQ ID NO: 447)

5131_A17 (PGT-132) secuencia de aminoácidos de cadena ligera: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MAWALLLLTLLTQGTGSWA***QSALTQPPSASGSLGQSLTISCSGTASDIGSWNF**
VSWYQQFPGRAPNLIIFEVNRRRSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLRSEDE
AEYFCSSLSGRWDIVFGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATL
VCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ
WKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 448)

5131_A17 (PGT-132) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QSALTQPPSASGSLGQSLTISC***SGTASDIGSWNFVS***WYQQFPGRAPNLIIF***EVN***
RRRSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLRSEDEAEYFC***SSLSGRWDIV***FGGGTKV
TVL (SEQ ID NO: 449)

5131_A17 (PGT-132) cadena ligera CDR de Kabat:

CDR 1: SGTASDIGSWNFVS (SEQ ID NO: 450)
CDR 2: EVNRRRS (SEQ ID NO: 358)
CDR 3: SSLSGRWDIV (SEQ ID NO: 359)

5131_A17 (PGT-132) CDR de Chothia de la cadena ligera:

CDR 1: SGTASDIGSWNFVS (SEQ ID NO: 450)
CDR 2: EVNRRRS (SEQ ID NO: 358)
CDR 3: SSLSGRWDIV (SEQ ID NO: 359)

5138_G07 (PGT-138) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCCT
*GTCC***CAGCCGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGGAGGCTT**
CGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTGTCCGGCGACTCCACTGCT
GCTTGTGACTATTTCTGGGGCTGGGTCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGG
GCTGGAGTGGATTGGAAGTTTGTCACATTGTGCAGGTTACTACAATA
GTGGCTGGACCTACCACAACCCGTCTCTCAAGAGTCGACTCACGATT
TCACTCGACACGCCCAAGAATCAGGTCTTCCTGAAGTTAAATTCTGTG
ACCGCCGCGGACACGGCCATTTACTACTGTGCGCGATTCGGTGGCGA
CGTTTTGGTGTACCACGATTGGCCAAAGCCGGCCTGGGTCGACCTCT
GGGGCCGGGGAGTTTTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT
GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC
CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAA
AACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGT
CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA
CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC
AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA
GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA(SEQ ID NO: 451)

5138_G07 (PGT-138) secuencia de nucleótidos de región variable de la cadena pesada gamma:

CAGCCGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGGAGGCTTCGG
AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTGTCCGGCGACTCCACTGCTGCT
TGTGACTATTTCTGGGGCTGGGTCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCT
GGAGTGGATTGGAAGTTTGTCACATTGTGCAGGTTACTACAATAGTG

GCTGGACCTACCACAACCCGTCTCTCAAGAGTCGACTCACGATTTCA
CTCGACACGCCCAAGAATCAGGTCTTCCTGAAGTTAAATTCTGTGAC
CGCCGCGGACACGGCCATTTACTACTGTGCGCGATTCGGTGGCGACG
TTTTGGTGTACCACGATTGGCCAAAGCCGGCCTGGGTCGACCTCTGG
GGCCGGGGAGTTTTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 452)

5138_G07 (PGT-138) secuencia de aminoácidos de la cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MKHLWFFLLLVAAPRWVLS***QPQLQESGPGLVEASETLSLTCTVSGDSTAAC**
DYFWGWVRQPPGKGLEWIGSLSHCAGYYNSGWTYHNPSLKSRLTISLD
TPKNQVFLKLNSVTAADTAIYYCARFGGDVLVYHDWPKPAWVDLWGR
GVLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 453)

5138_G07 (PGT-138) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en cursiva en negrita)

QPQLQESGPGLVEASETLSLTCTVS***GDSTA*****<u>*ACD*</u>**YFWGWVRQPPGKGLEWIG**<u>*S*</u>**
LSHCAGYYNSGWTY<u>HNPSLKS</u>RLTISLDTPKNQVFLKLNSVTAADTAIYYCAR
<u>***FGGDVLVYHDWPKPAWVDL***</u>WGRGVLVTVSS (SEQ ID NO: 454)

5138_G07 (PGT-138) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: ACDYFWG (SEQ ID NO: 201)
CDR 2: SLSHCAGYYNSGWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 455)
CDR 3: FGGDVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 456)

5138_G07 (PGT-138) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GDSTAACD (SEQ ID NO: 204)
CDR 2: SLSHCAGYYNSGWTY (SEQ ID NO: 457)
CDR 3: FGGDVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 456)

5138_G0) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGCCTGGGCTCTGCTCCTCCTCACCCTCCTCACTCAGGGCACAGGGGCCT
*GGGCC***CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCT**
GGACAGTCAATCACCATCTCCTGCACTGGAAATATCAATAACTTTGTC
TCCTGGTACCAACAACACCCTGGCAAGGCCCCCAAACTCGTCATTTA
TGGGGTCAATAAGCGCCCCTCAGGTGTCCCTGATCGTTTTTCTGGCT

CCAAGTCTGGCAACGCGGCCTCCCTGACCGTCTCTGGACTCCAGACT
GACGATGAGGCTGTCTATTACTGCGGCTCACTTGCAGGCAACTGGGA
TGTGGTTTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACTGTCCTGGGTCAGCCCAT
GGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGC
CAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCG
TGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGA
GACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGC
TACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAAAAGCTACAGCTG
CCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACA
GAATGTTCATAG(SEQ ID NO: 581)

5138_G07 (PGT-138) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACA
GTCAATCACCATCTCCTGCACTGGAAATATCAATAACTTTGTCTCCTG
GTACCAACAACACCCTGGCAAGGCCCCCAAACTCGTCATTTATGGGG
TCAATAAGCGCCCCTCAGGTGTCCCTGATCGTTTTTCTGGCTCCAAGT
CTGGCAACGCGGCCTCCCTGACCGTCTCTGGACTCCAGACTGACGAT
GAGGCTGTCTATTACTGCGGCTCACTTGCAGGCAACTGGGATGTGGT
TTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACTGTCCTG(SEQ ID NO: 582)

5138_G07 (PGT-138) secuencia de aminoácidos de cadena ligera: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MAWALLLLTLLTQGTGAWA***QSALTQPPSASGSPGQSITISCTGNINNFVSWY**
QQHPGKAPKLVIYGVNKRPSGVPDRFSGSKSGNAASLTVSGLQTDDEAV
YYCGSLAGNWDVVFGGGTKLTVLGQPMAAPSVTLFPPSSEELQANKATLV
CLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQW
KSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 583)

5138_G07 (PGT-138) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QSALTQPPSASGSPGQSITISC***TGNINNFVS***WYQQHPGKAPKLVIY***GVNKRPS***
GVPDRFSGSKSGNAASLTVSGLQTDDEAVYYC***GSLAGNWDVV***FGGGTKLTV
L (SEQ ID NO: 584)

5138_G07 (PGT-138) cadena ligera CDR de Kabat:

CDR 1: TGNINNFVS (SEQ ID NO: 458)
CDR 2: GVNKRPS (SEQ ID NO: 211)
CDR 3: GSLAGNWDVV (SEQ ID NO: 459)

5138_G07 (PGT-138) CDR de Chothia de la cadena ligera:

CDR 1: TGNINNFVS (SEQ ID NO: 458)
CDR 2: GVNKRPS (SEQ ID NO: 211)
CDR 3: GSLAGNWDVV (SEQ ID NO: 459)

5120_N10 (PGT-139) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCCT
*GTCC***CAGCCGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGGAGGCTT**
CGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTGTCCGGCGACTCCACTGCT
GGTTGTGACTATTTCTGGGGCTGGGTCCGGCAGCCCCCAGGGAAGG
GGCTGGAGTGGATTGGGGGTTTGTCACATTGTGCAGGTTACTACAAT
ACTGGCTGGACCTACCACAACCCGTCTCTCAAGAGTCGACTCACGAT
TTCACTCGACACGCCCAAGAATCAGGTCTTCCTGAAGTTAAATTCTGT
GACCGCCGCGGACACGGCCATTTACTACTGTGCGCGATTCGACGGCG
AAGTTTTGGTGTACAACGATTGGCCAAAGCCGGCCTGGGTCGACCTC
TGGGGCCGGGGAACTTTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGG
CCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCA
CAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG
GTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGC
TGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC
CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAA
AACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGT
CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA
CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC
AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA
GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA(SEQ ID NO: 460)

5120_N10 (PGT-139) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGCCGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGGAGGCTTCGG
AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTGTCCGGCGACTCCACTGCTGGT
TGTGACTATTTCTGGGGCTGGGTCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCT
GGAGTGGATTGGGGGTTTGTCACATTGTGCAGGTTACTACAATACTG
GCTGGACCTACCACAACCCGTCTCTCAAGAGTCGACTCACGATTTCA
CTCGACACGCCCAAGAATCAGGTCTTCCTGAAGTTAAATTCTGTGAC
CGCCGCGGACACGGCCATTTACTACTGTGCGCGATTCGACGGCGAAG
TTTTGGTGTACAACGATTGGCCAAAGCCGGCCTGGGTCGACCTCTGG
GGCCGGGGAACTTTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 461)

5120_N10 (PGT-139) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MKHLWFFLLLVAAPRWVLS***QPQLQESGPGLVEASETLSLTCTVSGDSTAGC**
DYFWGWVRQPPGKGLEWIGGLSHCAGYYNTGWTYHNPSLKSRLTISLD
TPKNQVFLKLNSVTAADTAIYYCARFDGEVLVYNDWPKPAWVDLWGRG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 462)

5120_N10 (PGT-139) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QPQLQESGPGLVEASETLSLTCTVS***GDSTA*****GCD**YFWGWVRQPPGKGLEWIG
GLSHCAGYYNTGWTYHNPSLKSRLTISLDTPKNQVFLKLNSVTAADTAIYYC
AR***FDGEVLVYNDWPKPAWVDL***WGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 463)

5120_N10 (PGT-139) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GCDYFWG (SEQ ID NO: 464)
CDR 2: GLSHCAGYYNTGWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 202)
CDR 3: FDGEVLVYNDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 465)

5120_N10 (PGT-139) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GDSTAGCD (SEQ ID NO: 466)
CDR 2: GLSHCAGYYNTGWTY (SEQ ID NO: 205)
CDR 3: FDGEVLVYNDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 465)

51T_N10) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGCCTGGGCTCTGCTCCTCCTCACCCTCCTCACTCAGGGCACAGGGGCCT
*GGGCC***CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCT**
GGACAGTCAATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAATAACTTTGT
CTCCTGGTACCAGCAACACCCAGCCAAGGCCCCCAAACTCGTCATTT
ATGGGGTCAATAAGCGCCCCTCAGGTGTCCCTGATCGTTTTTCTGGC
TCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCGTCTCTGGACTCCAGAC
TGACGATGAGGCTGTCTATTACTGCGGCTCACTTGTAGGCAACTGGG
ATGTGATTTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTGGGTCAGCCC
ATGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAA
GCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGC
CGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTG

GAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCA
GCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAAAAGCTACAGC
TGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTA
CAGAATGTTCATAG(SEQ ID NO: 467)

5120_N10 (PGT-139) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera:

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACA
GTCAATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAATAACTTTGTCTCCTG
GTACCAGCAACACCCAGCCAAGGCCCCCAAACTCGTCATTTATGGGG
TCAATAAGCGCCCCTCAGGTGTCCCTGATCGTTTTTCTGGCTCCAAGT
CTGGCAACACGGCCTCCCTGACCGTCTCTGGACTCCAGACTGACGAT
GAGGCTGTCTATTACTGCGGCTCACTTGTAGGCAACTGGGATGTGAT
TTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTG(SEQ ID NO: 468)

5120_N10 (PGT-139) secuencia de aminoácidos de cadena ligera: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MAWALLLLTLLTQGTGAWA***QSALTQPPSASGSPGQSITISCTGTSNNFVSWY**
QQHPAKAPKLVIYGVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQTDDEAV
YYCGSLVGNWDVIFGGGTKLTVLGQPMAAPSVTLFPPSSEELQANKATLV
CLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQW
KSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 469)

5120_N10 (PGT-139) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QSALTQPPSASGSPGQSITISC***TGTSNNFVS***WYQQHPAKAPKLVIY***GVNKRPS***
GVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQTDDEAVYYC***GSLVGNWDVI***FGGGTKLTVL
(SEQ ID NO: 470)

5120_N10 cadena ligera (PGT-139) CDR de Kabat:

CDR 1: TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325)
CDR 2: GVNKRPS (SEQ ID NO: 211)
CDR 3: GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196)

5120_N10 (PGT-139) CDR de Chothia de la cadena ligera:

CDR 1: TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325)
CDR 2: GVNKRPS (SEQ ID NO: 211)
CDR 3: GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196)

El anticuerpo 4835_F12 (PGT-124) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 405), codificada por el secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 403, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 414) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 412.

Las CDR de cadena pesada del 4835_F12 (PGT-124) los anticuerpos tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: NYYWT (SEQ ID NO: 406), YISDRETTTYNPSLNS (SEQ ID NO: 407) y ARRGQRIYGVVSFGEFFYYYYMDV (SEQ ID NO: 408). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4835_F12 (PGT-124) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: GRQALGSRAVQ (SEQ ID NO: 415), NNQDRPS (SEQ ID NO: 151) y HMWDSRSGFSWS (SEQ ID NO: 416).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4835_F12 (PGT-124) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GGSISN (SEQ ID NO: 409), YISDRETTT (SEQ ID NO: 410) y ARRGQRIYGVVSFGEFFYYYYMDV (SEQ ID NO: 408) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4835_F12 (PGT-124) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GRQALGSRAVQ (SEQ ID NO: 415), NNQDRPS (SEQ ID NO: 151) y HMWDSRSGFSWS (SEQ ID NO: 416).

El anticuerpo 4869_K15 (PGT-133) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 420), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 418, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 429) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 427.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4869_K15 (PGT-133) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: GRFWS (SEQ ID NO: 421), YFSDTDRSEYNPSLRS (SEQ ID NO: 422) y

AQQGKRIYGIVSFGEFFYYYYMDA (SEQ ID NO: 423). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4869_K15 (PGT-133) tienen las siguientes secuencias según Kabat definición: GERSRGSRAVQ (SEQ ID NO: 430), NNQDRPA (SEQ ID NO: 179), y HYWDSRSPISWI (SEQ ID NO: 431).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4869_K15 (PGT-133) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: NGSVSG (SEQ ID NO: 424), YFSDTDRSE (SEQ ID NO: 425) y AQQGKRIYGIVSFGEFFYYYYMDA (SEQ ID NO: 423) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4869_K15 (PGT-133) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GERSRGSRAVQ (SEQ ID NO: 430), NNQDRPA (SEQ ID NO: 179) e HYWDSRSPISWI (SEQ ID NO: 431).

El anticuerpo 4876_M06 (PGT-134) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 435), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 433, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 440) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 438.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4876_M06 (PGT-134) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: GRFWS (SEQ ID NO: 421), YFSDTDRSEYNPSLRS (SEQ ID NO: 422) y AQQGKRIYGIVSFGELFYYYYMDA (SEQ ID NO: 436). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4876_M06 (PGT-134) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: GERSRGSRAVQ (SEQ ID NO: 430), NNQDRPA (SEQ ID NO: 179) e HYWDSRSPISWI (SEQ ID NO: 431).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 4876_M06 (PGT-134) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: NGSVSG (SEQ ID NO: 424), YFSDTDRSE (SEQ ID NO: 425) y AQQGKRIYGIVSFGELFYYYYMDA (SEQ ID NO: 43) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 4876_M06 (PGT-134) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GERSRGSRAVQ (SEQ ID NO: 430), NNQDRPA (SEQ ID NO: 179) e HYWDSRSPISWI (SEQ ID NO: 431).

El anticuerpo 5131_A17 (PGT-132) incluye una región variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 444), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en la SEQ ID NO: 442, y una región variable de la cadena ligera (SEQ ID NO: 449) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 447.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5131_A17 (PGT-132) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: TGHHYWG (SEQ ID NO: 348), HIHYNTAVLHNPALKS (SEQ ID NO: 349) y SGGDILYYNEWQKPHWFYP (SEQ ID NO: 445). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5131_A17 (PGT-132) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: SGTASDIGSWNFVS (SEQ ID NO: 450), EVNRRRS (SEQ ID NO: 358) y SSLSGRWDIV (SEQ ID NO: 359).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5131_A17 (PGT-132) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GDSINTGH (SEQ ID NO: 351), HIHYNTAVL (SEQ ID NO: 352) y SGGDILYYNEWQKPHWFYP (SEQ ID NO: 445) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5131_A17 (PGT-132) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: SGTASDIGSWNFVS (SEQ ID NO: 450), EVNRRRS (SEQ ID NO: 358) y SSLSGRWDIV (SEQ ID NO: 359).

El anticuerpo 5138_G07 (PGT-138) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 454), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 452, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 461) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 459.

las CDR de cadena pesada de la (anticuerpo 5138_G07 PGT-138) tienen las siguientes secuencias por Kabat definición: ACDYFWG (SEQ ID NO: 201), SLSHCAGYYNSGWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 455) y FGGDVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 456). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5138_G07 (PGT-138) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: TGNINNFVS (SEQ ID NO: 458), GVNKRPS (SEQ ID NO: 211) y GSLAGNWDVV (SEQ ID NO: 459).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5138_G07 (PGT-138) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GDSTAACD (SEQ ID NO: 204), SLSHCAGYYNSGWTY (SEQ ID NO: 457) y FGGDVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 45) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5138_G07 (PGT-138) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: TGNINNFVS (SEQ ID NO: 458), GVNKRPS (SEQ ID NO: 211) y GSLAGNWDVV (SEQ ID NO: 459).

El anticuerpo 5120_N10 (PGT-139) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 463), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 461, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 470) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 468.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5120_N10 (PGT-139) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: GCDYFWG (SEQ ID NO: 464), GLSHCAGYYNTGWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 202) y FDGEVLVYNDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 465). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5120_N10 (PGT-139)

tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325), GVNKRPS (SEQ ID NO: 211) y GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 5120_N10 (PGT-139) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GDSTAGCD (SEQ ID NO: 466), GLSHCAGYYNTGWTY (SEQ ID NO: 205) y FDGEVLVYNDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 465) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 5120_N10 (PGT-139) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325), GVNKRPS (SEQ ID NO: 211) y GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196).

Se determinaron las secuencias de anticuerpos monoclonales humanos adicionales, incluidas las secuencias de las regiones variables de las cadenas pesadas Gamma y Kappa o Lambda. Además, se determinó la secuencia de cada uno de los polinucleótidos que codifican las secuencias de anticuerpos. A continuación se muestran las secuencias de polipéptidos y polinucleótidos de las cadenas pesadas gamma y las cadenas ligeras kappa, con los péptidos señal en el extremo N (o extremo 5') y las regiones constantes en el extremo C (o extremo 3') de las regiones variables, que se muestran en texto en negrita.

6831_A21 (PGT-151) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (secuencia líder en cursiva, región variable en negrita)

ATGGAATTGGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTTGGTCTCTTAAGAGGTGTCCA
*GTGT***CGGGTGCAGTTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG**
GGAAGTCCGTGAGACTTTCCTGTGTAGTCTCCGATTTCCCCTTCAGCA
AGTATCCTATGTATTGGGTTCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG
TGGGTGGCAGCCATCTCCGGTGATGCCTGGCATGTGGTCTACTCAAA
TTCCGTGCAGGGCCGATTTCTCGTCTCCAGGGACAATGTCAAGAACA
CTCTATATTTAGAAATGAACAGCCTGAAAATTGAGGATACGGCCGTA
TATCGCTGCGCGAGAATGTTCCAGGAGTCTGGTCCACCACGTTTGGA
TCGTTGGAGCGGTCGAAATTATTACTATTATTCTGGTATGGACGTCTG
GGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCC
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT
GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG
TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT
CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC
AGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA
CTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA
AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCC
TCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA
GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA

CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:471)

6831_A21 (PGT-151) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena pesada gamma:

CGGGTGCAGTTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGA
AGTCCGTGAGACTTTCCTGTGTAGTCTCCGATTTCCCCTTCAGCAAGT
ATCCTATGTATTGGGTTCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG
GTGGCAGCCATCTCCGGTGATGCCTGGCATGTGGTCTACTCAAATTC
CGTGCAGGGCCGATTTCTCGTCTCCAGGGACAATGTCAAGAACACTC
TATATTTAGAAATGAACAGCCTGAAAATTGAGGATACGGCCGTATAT
CGCTGCGCGAGAATGTTCCAGGAGTCTGGTCCACCACGTTTGGATCG
TTGGAGCGGTCGAAATTATTACTATTATTCTGGTATGGACGTCTGGG
GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:472)

6831_A21 (PGT-151) secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MELGLSWVFLVGLLRGVQC***RVQLVESGGGVVQPGKSVRLSCVVSDFPFSKY**
PMYWVRQAPGKGLEWVAAISGDAWHVVYSNSVQGRFLVSRDNVKNTL
YLEMNSLKIEDTAVYRCARMFQESGPPRLDRWSGRNYYYYSGMDVWG
QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 473)

6831_A21 (PGT-151) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en cursiva en negrita)

RVQLVESGGGVVQPGKSVRLSCVVS***DFPFSK***YPMYWVRQAPGKGLEWVA***A***
ISGDAWHVVYSNSVQGRFLVSRDNVKNTLYLEMNSLKIEDTAVYRCAR***MFQ***
ESGPPRLDRWSGRNYYYYSGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 474)

6831_A21 (PGT-151) CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: KYPMY (SEQ ID NO: 475)
CDR 2: AISGDAWHVVYSNSVQG (SEQ ID NO: 476)
CDR 3: MFQESGPPRLDRWSGRNYYYYSYSMMDV (SEQ ID NO: 477)

6831_A21 (PGT-151) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: DFPFSK (SEQ ID NO: 478)
CDR 2: AISGDAWHVV (SEQ ID NO: 479)
CDR 3: MFQESGPPRLDRWSGRNYYYYSGMDV (SEQ ID NO: 477)

6831_A21 (PG2031T-151)) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAGGCTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTCTGGATACCTGAATT
*CACTGCA***GACATTGTGATGACCCAGACTCCTCTCTCTTTGTCCGTCAC**
CCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCAGTGAGAGCCTCC
GACAAAGTAATGGAAAGACCTCTTTGTATTGGTATCGGCAGAAGCCA
GGCCAGTCTCCACAACTCCTAGTGTTTGAAGTTTCTAATCGATTCTCT
GGCGTGTCGGATAGGTTTGTTGGCAGCGGGTCAGGGACAGACTTCAC
ACTGAGAATCAGCCGGGTAGAGGCTGAGGATGTTGGATTTTATTACT
GCATGCAAAGTAAAGACTTCCCACTTACATTTGGCGGCGGGACCAAG
GTGGATCTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC
GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC
GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:480)

6831_A21 (PGT-151) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera:

GACATTGTGATGACCCAGACTCCTCTCTCTTTGTCCGTCACCCCTGGA
CAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCAGTGAGAGCCTCCGACAAAG
TAATGGAAAGACCTCTTTGTATTGGTATCGGCAGAAGCCAGGCCAGT
CTCCACAACTCCTAGTGTTTGAAGTTTCTAATCGATTCTCTGGCGTGT
CGGATAGGTTTGTTGGCAGCGGGTCAGGGACAGACTTCACACTGAGA
ATCAGCCGGGTAGAGGCTGAGGATGTTGGATTTTATTACTGCATGCA
AAGTAAAGACTTCCCACTTACATTTGGCGGCGGGACCAAGGTGGATC
TCAAA (SEQ ID NO:481)

Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera 6831_A21 (PGT-151): proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MRLPAQLLGLLMLWIPEFTA***DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSESLRQSN**
GKTSLYWYRQKPGQSPQLLVFEVSNRFSGVSDRFVGSGSGTDFTLRISRV
EAEDVGFYYCMQSKDFPLTFGGGTKVDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 482)

6831_A21 (PGT-151) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISC***KSSESLRQSNGKTSLY***WYRQKPGQSPQLLVF
EVSNRFSGVSDRFVGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGFYYC***MQSKDFPLT***FGGG
TKVDLK (SEQ ID NO: 483)

CDR de Kabat de la cadena ligera 6831_A21 (PGT-151):

CDR 1: KSSESLRQSNGKTSLY (SEQ ID NO: 484)
CDR 2: EVSNRFS (SEQ ID NO: 485)
CDR 3: MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486)

6831_A21 (PGT-151) CDR de Chothia de la cadena ligera:

CDR 1: KSSESLRQSNGKTSLY (SEQ ID NO: 484)

CDR 2: EVSNRFS (SEQ ID NO: 485)
CDR 3: MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486)

6889_I17 (PGT-152) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGAATTGGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTTGGTCTCTTAAGAGGTGTCCA
*CTGT***CGGGTGCAGTTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG**
GGAAGTCCGTGAGACTTTCCTGTGTAGTCTCTGATTTCCCCTTCAGCA
AGTATCCTATGTATTGGGTTCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG
TGGGTGGCAGCCATCTCCGCTGATGCCTGGCATGTGGTCTACTCAGG
CTCCGTGCAGGGCCGATTTCTCGTCTCCAGGGACAACTCCAAGAACA
TTCTGTATTTGGAAATGAACACCCTGAAAATTGAGGACACGGCCGTA
TATCGCTGCGCGAGAATGTTCCAGGAGTCTGGTCCACCACGTTTCGA
TTCTTGGAGCGGTCGAAATTACTACTATTACTCTGGTATGGACGTCTG
GGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCC
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT
GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG
TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT
CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC
AGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA
CTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA
AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCC
TCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA
GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:487)

6889_I17 (PGT-152) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena pesada gamma:

CGGGTGCAGTTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGA
AGTCCGTGAGACTTTCCTGTGTAGTCTCTGATTTCCCCTTCAGCAAGT
ATCCTATGTATTGGGTTCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG
GTGGCAGCCATCTCCGCTGATGCCTGGCATGTGGTCTACTCAGGCTC
CGTGCAGGGCCGATTTCTCGTCTCCAGGGACAACTCCAAGAACATTC
TGTATTTGGAAATGAACACCCTGAAAATTGAGGACACGGCCGTATAT
CGCTGCGCGAGAATGTTCCAGGAGTCTGGTCCACCACGTTTCGATTC
TTGGAGCGGTCGAAATTACTACTATTACTCTGGTATGGACGTCTGGG
GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:488)

6889_I17 (PGT-152) secuencia de aminoácidos de la cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MELGLSWVFLVGLLRGVHC***RVQLVESGGGVVQPGKSVRLSCVVSDFPFSKY**
PMYWVRQAPGKGLEWVAAISADAWHVVYSGSVQGRFLVSRDNSKNILY
LEMNTLKIEDTAVYRCARMFQESGPPRFDSWSGRNYYYYSGMDVWGQ
GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 489)

6889_I17 (PGT-152) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

RVQLVESGGGVVQPGKSVRLSCVVS***DFPFSK***YPMYWVRQAPGKGLEWVA***A***
ISADAWHVVYSGSVQGRFLVSRDNSKNILYLEMNTLKIEDTAVYRCAR***MFQ***
ESGPPRFDSWSGRNYYYYSGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 490)

6889_I17 (PGT-152) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: KYPMY (SEQ ID NO: 475)
CDR 2: AISADAWHVVYSGSVQG (SEQ ID NO: 491)
CDR 3: MFQESGPPRFDSWSGRNYYYYSGMDV (SEQ ID NO: 492)

6889_I17 (PGT-152) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: DFPFSK (SEQ ID NO: 478)
CDR 2: AISADAWHVV (SEQ ID NO: 493)
CDR 3: MFQESGPPRFDSWSGRNYYYYSGMDV (SEQ ID NO: 492)

6889_I17 () secuencia de nucleótidos de la cadena ligera: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAGGCTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTCTGGATACCTGAATT
*TATTGCC***GACATTGTGATGACCCAGACTCCTCTCTCTTTGTCCGTCGAC**
CCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTCCG
ACAAAGTAATGGAAAGACCTCTTTGTATTGGTATCAGCAGAAGCCAG
GCCAGTCTCCACAACTCCTAATATTTGAAGTTTCTAATCGATTCTCTG
GCGTGTCGGATAGGTTTGTTGGCAGCGGGTCAGGGACAGACTTCACA
CTGAGAATCAGCCGGGTAGAGGCTGAGGATGTTGGATTTTATTACTG
CATGCAAAGTAAAGACTTCCCACTCACCTTTGGCGGCGGGACCAAGG
TGGATCTCAACCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA
TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCT
CCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC
AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACG
AGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG
CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:494)

6889_I17 (PGT-152) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera:

GACATTGTGATGACCCAGACTCCTCTCTCTTTGTCCGTCGACCCTGGA
CAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTCCGACAAAG
TAATGGAAAGACCTCTTTGTATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGT
CTCCACAACTCCTAATATTTGAAGTTTCTAATCGATTCTCTGGCGTGT
CGGATAGGTTTGTTGGCAGCGGGTCAGGGACAGACTTCACACTGAGA
ATCAGCCGGGTAGAGGCTGAGGATGTTGGATTTTATTACTGCATGCA
AAGTAAAGACTTCCCACTCACCTTTGGCGGCGGGACCAAGGTGGATC
TCAAC (SEQ ID NO:495)

Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera 6889_I17 (PGT-152): proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MRLPAQLLGLLMLWIPEFIA***DIVMTQTPLSLSVDPGQPASISCKSSQSLRQSN**
GKTSLYWYQQKPGQSPQLLIFEVSNRFSGVSDRFVGSGSGTDFTLRISRV
EAEDVGFYYCMQSKDFPLTFGGGTKVDLNRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 496)

Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera de 6889_I17 (PGT-152): (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

DIVMTQTPLSLSVDPGQPASISC***KSSQSLRQSNGKTSLY***WYQQKPGQSPQLLIF
EVSNRFSGVSDRFVGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGFYYC***MQSKDFPLT***FGGG
TKVDLN (SEQ ID NO: 497)

CDR de Kabat de la cadena ligera de 6889_I17 (PGT-152):

CDR 1: KSSQSLRQSNGKTSLY (SEQ ID NO: 498)
CDR 2: EVSNRFS (SEQ ID NO: 485)
CDR 3: MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486)

6889_I17 (PGT-152) CDR de Chothia de la cadena ligera:

CDR 1: KSSQSLRQSNGKTSLY (SEQ ID NO: 498)
CDR 2: EVSNRFS (SEQ ID NO: 485)
CDR 3: MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486)

6891_F06 (PGT-153) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (secuencia líder en cursiva, región variable en negrita)

ATGGAATTGGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTTGCTCTCTTAAGAGGTGTCCA
*GTGT***CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCGGGCGGAGGCGTGGTCCAGCCTG**
GGAAGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGTCTCTAATTTTCTCTTCAATA
AACGTCACATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTAGAG
TGGATAGCAGTCATTTCCTCTGATGCCATTCACGTAGACTACGCAAGT
TCCGTGCGGGGCCGATCCCTCATCTCCAGAGACAATTCCAAAAATAG
TTTATATCTAGACATGAATAACCTGAAAATTGAGGACACGGCCACATA
TTATTGTGCAAGAGATAGAGACGGATATGGTCCACCACAGATCCAGA
CTTGGAGCGGTCGATACCTCCACCTTTATTCTGGAATAGACGCCTGG
GGCCTAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCA
TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC
GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT
CGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC
AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAG
CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACT
CACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGT
CTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC
TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA
AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG
TCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGG
AGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA
ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG
TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 499)

6891_F06 (PGT-153) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena pesada gamma:

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCGGGCGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGA
AGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGTCTCTAATTTTCTCTTCAATAAAC
GTCACATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTAGAGTG
GATAGCAGTCATTTCCTCTGATGCCATTCACGTAGACTACGCAAGTTC

CGTGCGGGGCCGATCCCTCATCTCCAGAGACAATTCCAAAAATAGTT
TATATCTAGACATGAATAACCTGAAAATTGAGGACACGGCCACATATT
ATTGTGCAAGAGATAGAGACGGATATGGTCCACCACAGATCCAGACT
TGGAGCGGTCGATACCTCCACCTTTATTCTGGAATAGACGCCTGGGG
CCTAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:500)

6891_F06 (PGT-153) secuencia de aminoácidos de la cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MELGLSWVFLVALLRGVQC***QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCVVSNFLFNKR**
HMHWVRQAPGKGLEWIAVISSDAIHVDYASSVRGRSLISRDNSKNSLYLD
MNNLKIEDTATYYCARDRDGYGPPQIQTWSGRYLHLYSGIDAWGLGTT
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 501)

6891_F06 (PGT-153) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCVVS***NFLFNK***RHMHWVRQAPGKGLEWIA***V***
ISSDAIHVDYASSVRGRSLISRDNSKNSLYLDMNNLKIEDTATYYCAR***DRDGY***
GPPQIQTWSGRYLHLYSGIDAWGLGTTVTVSS (SEQ ID NO: 502)

6891_F06 (PGT-153) CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: KRHMH (SEQ ID NO: 503)
CDR 2: VISSDAIHVDYASSVRG (SEQ ID NO: 504)
CDR 3: DRDGYGPPQIQTWSGRYLHLYSGIDA (SEQ ID NO: 505)

6891_F06 (PGT-153) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: NFLFNK (SEQ ID NO: 506)
CDR 2: VISSDAIHVD (SEQ ID NO: 507)
CDR 3: DRDGYGPPQIQTWSGRYLHLYSGIDA (SEQ ID NO: 505)

6891_F03) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAGGCTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTCTGGATACCTGAATT
*CACTGCG***GACATTGTGCTGACCCAGAGCCCCCTCTTTCTGTCCGTCAG**
TCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGTAAGTCTAGTCAGAGCCTCC
GACAAAGTAATGGAAAGACATATTTGTATTGGTACGTACAAAAGTCC
GGCCAGTCTCCACAACCCCTGATCCAGGAAGTTTCCATTCGCTTCTCT

GGAGTGCCAGGTAGATTCGCTGGCAGCGGATCAGGGACAGACTTCAC
ACTGAAAATCAGCCGGGTGGAGGCTGAAGATGTTGGAGTTTATTTCT
GCATGCAAAGTAAAGACTTTCCACTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAG
GTGGACCTCAATCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC
GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC
GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:508)

6891_F06 (PGT-153) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera:

GACATTGTGCTGACCCAGAGCCCCCTCTTTCTGTCCGTCAGTCCTGG
ACAGCCGGCCTCCATCTCCTGTAAGTCTAGTCAGAGCCTCCGACAAA
GTAATGGAAAGACATATTTGTATTGGTACGTACAAAAGTCCGGCCAG
TCTCCACAACCCCTGATCCAGGAAGTTTCCATTCGCTTCTCTGGAGTG
CCAGGTAGATTCGCTGGCAGCGGATCAGGGACAGACTTCACACTGAA
AATCAGCCGGGTGGAGGCTGAAGATGTTGGAGTTTATTTCTGCATGC
AAAGTAAAGACTTTCCACTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTGGAC
CTCAAT (SEQ ID NO:509)

6891_F06 (PGT-153) secuencia de aminoácidos de cadena ligera: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MRLPAQLLGLLMLWIPEFTA***DIVLTQSPLFLSVSPGQPASISCKSSQSLRQSN**
GKTYLYWYVQKSGQSPQPLIQEVSIRFSGVPGRFAGSGSGTDFTLKISRV
EAEDVGVYFCMQSKDFPLTFGGGTKVDLNRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 510)

Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera de 6891_F06 (PGT-153): (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

DIVLTQSPLFLSVSPGQPASISC***KSSQSLRQSNGKTYLY***WYVQKSGQSPQPLIQ
EVSIRFSGVPGRFAGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFC***MQSKDFPLT***FGGGT
KVDLN (SEQ ID NO: 511)

CDR de Kabat de la cadena ligera 6891_F06 (PGT-153):

CDR 1: KSSQSLRQSNGKTYLY (SEQ ID NO: 512)
CDR 2: EVSIRFS (SEQ ID NO: 513)
CDR 3: MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486)

6891_F06 (PGT-153) CDR de Chothia de la cadena ligera:

CDR 1: KSSQSLRQSNGKTYLY (SEQ ID NO: 512)
CDR 2: EVSIRFS (SEQ ID NO: 513)
CDR 3: MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486)

6843_G20 (PGT-154) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGAATTGGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTTGCTCTCTTAAGAGGTGTCCA
*GTGT***CAGGTGCAGCTGGTGGAATCGGGAGGAGGCGTGGTCCAGCCTG**
GAAAGTCCCTCAGACTCTCATGTGTCGTCTCTAATTTCATCTTTAATA
AATATCCTATGTATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG
TGGGTGGCAGCCATCTCCGCTGATGCCTGGCATGTAGACTACGCAGC
CTCCGTGAAGGACCGATTTCTCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAATG
CTCTATATTTGGAAATGAACACCCTGAGAGTTGAAGACACGGGTATC
TACTACTGTGCGAGAAATATAGAGGAGTTTAGTGTTCCACAGTTCGA
TTCTTGGAGCGGTCGAAGCTACTACCACTATTTTGGGATGGACGTCT
GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGC
CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT
GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC
CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAA
AACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGT
CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA
CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC
AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA
GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 514)

6843_G20 (PGT-154) secuencia de nucleótidos de región variable de la cadena pesada gamma:

CAGGTGCAGCTGGTGGAATCGGGAGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGAA
AGTCCCTCAGACTCTCATGTGTCGTCTCTAATTTCATCTTTAATAAAT
ATCCTATGTATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG
GTGGCAGCCATCTCCGCTGATGCCTGGCATGTAGACTACGCAGCCTC
CGTGAAGGACCGATTTCTCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAATGCTC
TATATTTGGAAATGAACACCCTGAGAGTTGAAGACACGGGTATCTAC
TACTGTGCGAGAAATATAGAGGAGTTTAGTGTTCCACAGTTCGATTCT

TGGAGCGGTCGAAGCTACTACCACTATTTTGGGATGGACGTCTGGGG
CCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 515)

6843_G20 (PGT-154) secuencia de aminoácidos de la cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MELGLSWVFLVALLRGVQC***QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCVVSNFIFNKY**
PMYWVRQAPGKGLEWVAAISADAWHVDYAASVKDRFLISRDNSKNALY
LEMNTLRVEDTGIYYCARNIEEFSVPQFDSWSGRSYYHYFGMDVWGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 516)

6843_G20 (PGT-154) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada de rayos gamma: (CDR de Kabat subrayadass, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCVVS***NFIFNK***YPMYWVRQAPGKGLEWVA***A***
ISADAWHVDYAASVKDRFLISRDNSKNALYLEMNTLRVEDTGIYYCAR***NIEE***
FSVPQFDSWSGRSYYHYFGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 517)

6843_G20 (PGT-154) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: KYPMY (SEQ ID NO: 475)
CDR 2: AISADAWHVDYAASVKD (SEQ ID NO: 518)
CDR 3: NIEEFSVPQFDSWSGRSYYHYFGMDV (SEQ ID NO: 519)

6843_G20 (PGT-154) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: NFIFNK (SEQ ID NO: 520)
CDR 2: AISADAWHVD (SEQ ID NO: 521)
CDR 3: NIEEFSVPQFDSWSGRSYYHYFGMDV (SEQ ID NO: 519)

6843_G20 (PGT-154) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAGGCTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTCTGGATACCTGAGTT
*CGCTGCA***GACATTGTGATGACTCAGACTCCTGTCTCTCTGTCCGTCAG**
TCTTGGACAGGCGGCCTCCATCTCCTGCAGCTCCAGTGAGAGTCTCG
GACGTGGTGATGGAAGGACCTATTTGCATTGGTACCGACAGAAGCCA
GGCCAGACTCCACAATTACTCATGTATGAAGTTTCTACTCGATTCTCT
GGAGTGTCCGACAGGTTCGCTGGCAGCGGGTCACGTACACAATTCAC
ATTGAAAATTAGTCGGGTGGAGGCTGAAGATGTTGGCGTTTATTACT
GCATGCAAAGTAGAGACTTCCCAATCACTTTTGGCGGAGGGACCAGG

GTGGATCTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC
GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC
GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:522)

6843_G20 (PGT-154) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera:

GACATTGTGATGACTCAGACTCCTGTCTCTCTGTCCGTCAGTCTTGGA
CAGGCGGCCTCCATCTCCTGCAGCTCCAGTGAGAGTCTCGGACGTGG
TGATGGAAGGACCTATTTGCATTGGTACCGACAGAAGCCAGGCCAGA
CTCCACAATTACTCATGTATGAAGTTTCTACTCGATTCTCTGGAGTGT
CCGACAGGTTCGCTGGCAGCGGGTCACGTACACAATTCACATTGAAA
ATTAGTCGGGTGGAGGCTGAAGATGTTGGCGTTTATTACTGCATGCA
AAGTAGAGACTTCCCAATCACTTTTGGCGGAGGGACCAGGGTGGATC
TCAAA (SEQ ID NO:523)

Secuencia de aminoácidos de cadena ligera 6843_G20 (PGT-154): proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MRLPAQLLGLLMLWIPEFAA***DIVMTQTPVSLSVSLGQAASISCSSSESLGRGD**
GRTYLHWYRQKPGQTPQLLMYEVSTRFSGVSDRFAGSGSRTQFTLKISR
VEAEDVGVYYCMQSRDFPITFGGGTRVDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 524)

Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera de 6843_G20 (PGT-154): (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

DIVMTQTPVSLSVSLGQAASISC***SSSESLGRGDGRTYLH***WYRQKPGQTPQLL
MY***EVSTRFS***GVSDRFAGSGSRTQFTLKISRVEAEDVGVYYC***MQSRDFPIT***FG
GGTRVDLK (SEQ ID NO: 525)

CDR de Kabat de la cadena ligera 6843_G20 (PGT-154):

CDR 1: SSSESLGRGDGRTYLH (SEQ ID NO: 526)
CDR 2: EVSTRFS (SEQ ID NO: 527)
CDR 3: MQSRDFPIT (SEQ ID NO: 528)

6843_G20 (PGT-154) CDR de Chothia de la cadena ligera:

CDR 1: SSSESLGRGDGRTYLH (SEQ ID NO: 526)
CDR 2: EVSTRFS (SEQ ID NO: 527)
CDR 3: MQSRDFPIT (SEQ ID NO: 528)

6892_D19 (PGT-155) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (secuencia líder en cursiva, región variable en negrita)

ATGGAATTGGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTCGTTCTCCTAAGAGGTGTCCA
*CTGT***CAGGTGCATCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAACCTG**
GGAAGTCCCTAAGACTCTCCTGTGAAACCTCTGGCTTCATCTTCAACG
AATATCCCATGTATTGGATCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACCGGAG
TGGGTGGCCGCCATCTCCGCTGACGCCTGGCATGTGGACTACGCAGG
CTCCGTGCGGGGCCGATTTACCGTCTCCAGAGACAATTCTAAGAATT
CTCTATATTTAGACATGAAGAGTCTGAAAGTTGAAGACACGGCTATAT
ATTTCTGTGCGAAAGATGGGGAGGAACACAAGGTACCACAATTGCAT
TCCTGGAGCGGACGAAACTTATATCACTACACTGGTTTTGACGTCTG
GGGCCCAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCC
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT
GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG
TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT
CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC
AGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA
CTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA
AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCC
TCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA
GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:529)

6892_D19 (PGT-155) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

CAGGTGCATCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAACCTGGGA
AGTCCCTAAGACTCTCCTGTGAAACCTCTGGCTTCATCTTCAACGAAT
ATCCCATGTATTGGATCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACCGGAGTGG
GTGGCCGCCATCTCCGCTGACGCCTGGCATGTGGACTACGCAGGCTC
CGTGCGGGGCCGATTTACCGTCTCCAGAGACAATTCTAAGAATTCTC
TATATTTAGACATGAAGAGTCTGAAAGTTGAAGACACGGCTATATATT
TCTGTGCGAAAGATGGGGAGGAACACAAGGTACCACAATTGCATTCC
TGGAGCGGACGAAACTTATATCACTACACTGGTTTTGACGTCTGGGG
CCCAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:530)

6892_D19 (PGT-155) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MELGLSWVFLVVLLRGVHC***QVHLVESGGGVVQPGKSLRLSCETSGFIFNEY**
PMYWIRQAPGKGPEWVAAISADAWHVDYAGSVRGRFTVSRDNSKNSLY
LDMKSLKVEDTAIYFCAKDGEEHKVPQLHSWSGRNLYHYTGFDVWGPG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 531)

6892_D19 (PGT-155) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

QVHLVESGGGVVQPGKSLRLSCETS***GFIFNE***<u>YPMY</u>WIRQAPGKGPEWVA***AIS***
ADAWHVDYAGSVRGRFTVSRDNSKNSLYLDMKSLKVEDTAIYFCAK***DGEE***
HKVPQLHSWSGRNLYHYTGFDVWGPGTTVTVSS (SEQ ID NO: 532)

6892_D19 (PGT-155) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: EYPMY (SEQ ID NO: 533)
CDR 2: AISADAWHVDYAGSVRG (SEQ ID NO: 534)
CDR 3: DGEEHKVPQLHSWSGRNLYHYTGFDV (SEQ ID NO: 535)

6892_D19 (PGT-155) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GFIFNE (SEQ ID NO: 536)
CDR 2: AISADAWHVD (SEQ ID NO: 521)
CDR 3: DGEEHKVPQLHSWSGRNLYHYTGFDV (SEQ ID NO: 535)

6892_D19 (PG6868T-155)) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAGGCTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTCTGGATACCTGAACT
*TGCTGCA***GACATTGTGATGACCCAGTCTCCTGTCTCTCTGTCCGTCAC**
CCTCGGACAGCCGGCCTCCATGTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTGTCC
GACAGAGTGATGGCAAGACTTTCTTATATTGGTATCGACAGAAGCCA
GGCCAGTCTCCACAACTGTTAATATATGAGGGTTCGAGTCGATTCTCT
GGAGTGTCAGATAGGATCTCTGGCAGCGGGTCAGGGACAGACTTCAC
ACTGAGGATCAGTCGAGTGGAGGCTGAGGATGCTGGCGTTTACTTCT
GCTTGCAAACTAAAGACTTCCCCCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAGG
GTGGATCTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC

TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC
GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC
GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:537)

6892_D19 (PGT-155) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera:

GACATTGTGATGACCCAGTCTCCTGTCTCTCTGTCCGTCACCCTCGGA
CAGCCGGCCTCCATGTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTGTCCGACAGAG
TGATGGCAAGACTTTCTTATATTGGTATCGACAGAAGCCAGGCCAGT
CTCCACAACTGTTAATATATGAGGGTTCGAGTCGATTCTCTGGAGTGT
CAGATAGGATCTCTGGCAGCGGGTCAGGGACAGACTTCACACTGAGG
ATCAGTCGAGTGGAGGCTGAGGATGCTGGCGTTTACTTCTGCTTGCA
AACTAAAGACTTCCCCCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAGGGTGGATC
TCAAA (SEQ ID NO:538)

Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera 6892_D19 (PGT-155): proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MRLPAQLLGLLMLWIPELAA***DIVMTQSPVSLSVTLGQPASMSCKSSQSVRQS**
DGKTFLYWYRQKPGQSPQLLIYEGSSRFSGVSDRISGSGSGTDFTLRISRV
EAEDAGVYFCLQTKDFPLTFGGGTRVDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 539)

6892_D19 (PGT-155) Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

DIVMTQSPVSLSVTLGQPASMSC***KSSQSVRQSDGKTFLY***WYRQKPGQSPQLLI
Y***EGSSRFS***GVSDRISGSGSGTDFTLRISRVEAEDAGVYFC***LQTKDFPLT***FGGG
TRVDLK (SEQ ID NO: 540)

6892_D19 (PGT-155) CDR de Kabat de la cadena ligera:

CDR 1: KSSQSVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 541)
CDR 2: EGSSRFS (SEQ ID NO: 542)
CDR 3: LQTKDFPLT (SEQ ID NO: 543)

6892_D19 (PGT-155) CDR de Chothia de la cadena ligera:

CDR 1: KSSQSVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 541)
CDR 2: EGSSRFS (SEQ ID NO: 542)
CDR 3: LQTKDFPLT (SEQ ID NO: 543)

6808_B09 (PGT-156) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGAATTGGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTCGTTCTCCTAAGAGGTGTCCA
*CTGT***CAGGTGCATCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTTGTCCAACCTG**
GAAAGTCCCTAAGACTCTCCTGTGAAACCTCTGGCTTCATCTTCAATC
AATATCCCATGTATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACCGGAG
TGGGTGGCCGCCATCTCCGCTGATGCCTGGCATGTGGACTACCCAGG
CTCCGTGCGGGGCCGATTTACCGTCTCCAGAGACAATTCCAAGAGTT
CTCTATATTTAGACATGAAGAGTCTGAAAGTTGAAGACACGGCTATAT
ATTTCTGTGCGAAAGATGGGGAGGAACACAAGGTACCACAATTGCAT
TCCTGGAGCGGACGAAACTTATATCACTACACTGGTTTTGACGTCTG
GGGCCCAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCC
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT
GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG
TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT
CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC
AGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA
CTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA
AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCC
TCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA
GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 544)

6808_B09 (PGT-156) secuencia de nucleótidos de región variable de la cadena pesada gamma:

CAGGTGCATCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTTGTCCAACCTGGAA
AGTCCCTAAGACTCTCCTGTGAAACCTCTGGCTTCATCTTCAATCAAT
ATCCCATGTATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACCGGAGTGG
GTGGCCGCCATCTCCGCTGATGCCTGGCATGTGGACTACCCAGGCTC
CGTGCGGGGCCGATTTACCGTCTCCAGAGACAATTCCAAGAGTTCTC
TATATTTAGACATGAAGAGTCTGAAAGTTGAAGACACGGCTATATATT
TCTGTGCGAAAGATGGGGAGGAACACAAGGTACCACAATTGCATTCC
TGGAGCGGACGAAACTTATATCACTACACTGGTTTTGACGTCTGGGG
CCCAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:545)

6808_B09 (PGT-156) secuencia de aminoácidos de la cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MELGLSWVFLVVLLRGVHC***QVHLVESGGGVVQPGKSLRLSCETSGFIFNQY**
PMYWVRQAPGKGPEWVAAISADAWHVDYPGSVRGRFTVSRDNSKSSLY
LDMKSLKVEDTAIYFCAKDGEEHKVPQLHSWSGRNLYHYTGFDVWGPG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 546)

6808_B09 (PGT-156) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

QVHLVESGGGVVQPGKSLRLSCETS***GFIFNQ***YPMYWVRQAPGKGPEWVA***AI***
SADAWHVDYPGSVRGRFTVSRDNSKSSLYLDMKSLKVEDTAIYFCAK***DGEE***
HKVPQLHSWSGRNLYHYTGFDVWGPGTTVTVSS (SEQ ID NO: 547)

6808_B09 (PGT-156) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: QYPMY (SEQ ID NO: 548)
CDR 2: AISADAWHVDYPGSVRG (SEQ ID NO: 549)
CDR 3: DGEEHKVPQLHSWSGRNLYHYTGFDV (SEQ ID NO: 535)

6808_B09 (PGT-156) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GFIFNQ (SEQ ID NO: 550)
CDR 2: AISADAWHVD (SEQ ID NO: 521)
CDR 3: DGEEHKVPQLHSWSGRNLYHYTGFDV (SEQ ID NO: 535)

6808_B09) secuencia de nucleótidos de cadena ligera: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAGGCTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTCTGGATACCTGAACT
*TGCTGCA***GACATTGTGATGACCCAGTCTCCTGTCTCTCTGTCCGTCAC**
CCTCGGACAGCCGGCCTCCATGTCCTGCAAGTCCAGTCAGACTGTCC
GACAGAGTGATGGCAAGACTTTCTTATATTGGTATCGACAGAAGGCA
GGCCAGTCTCCACAACTGTTAATATATGAGGGTTCGAATCGATTCTCT
GGAGTGTCAGATAGGATCTCTGGCAGCGGGTCGGGGACAGATTTCAC
ACTGAGAATCAGTCGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGCGTTTATTTCT
GCCTGCAAACTAAAGACTTCCCCCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAGG
GTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC

GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC
GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:551)

6808_B09 (PGT-156) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera:

GACATTGTGATGACCCAGTCTCCTGTCTCTCTGTCCGTCACCCTCGGA
CAGCCGGCCTCCATGTCCTGCAAGTCCAGTCAGACTGTCCGACAGAG
TGATGGCAAGACTTTCTTATATTGGTATCGACAGAAGGCAGGCCAGT
CTCCACAACTGTTAATATATGAGGGTTCGAATCGATTCTCTGGAGTGT
CAGATAGGATCTCTGGCAGCGGGTCGGGGACAGATTTCACACTGAGA
ATCAGTCGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGCGTTTATTTCTGCCTGCA
AACTAAAGACTTCCCCCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAGGGTGGATA
TCAAA (SEQ ID NO:552)

6808_B09 (PGT-156) secuencia de aminoácidos de cadena ligera: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MRLPAQLLGLLMLWIPELAA***DIVMTQSPVSLSVTLGQPASMSCKSSQTVRQS**
DGKTFLYWYRQKAGQSPQLLIYEGSNRFSGVSDRISGSGSGTDFTLRISR
VEAEDVGVYFCLQTKDFPLTFGGGTRVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 553)

6808_B09 (PGT-156) luz región variable de la cadena de secuencia de aminoácidos: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

DIVMTQSPVSLSVTLGQPASMSC***KSSQTVRQSDGKTFLY***WYRQKAGQSPQLL
IY***EGSNRFS***GVSDRISGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYFC***LQTKDFPLT***FGG
GTRVDIK (SEQ ID NO: 554)

6808_B09 (PGT-156) CDR de Kabat de la cadena ligera:

CDR 1: KSSQTVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 555)
CDR 2: EGSNRFS (SEQ ID NO: 556)
CDR 3: LQTKDFPLT (SEQ ID NO: 543)

6808_B09 (PGT-156) CDR de Chothia de la cadena ligera:

CDR 1: KSSQTVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 555)
CDR 2: EGSNRFS (SEQ ID NO: 556)
CDR 3: LQTKDFPLT (SEQ ID NO: 543)

6892_C23 (PGT-157) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (secuencia líder en cursiva, región variable en negrita)

ATGGAATTGGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTCGCTCTCCTAAGAGGTGTCCA
*CTGT***GAAGTGCATCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAACCTG**

GAAAGTCCCTCAGACTCTCCTGTGTAACTTCTGGCTTCATCTTCAAAC
AATATCCTATGTATTGGATCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG
TGGGTGGCCGCCATCTCCGCTGATGCCTGGCATGTGGACTACGCAGG
CTCCGTGCGGGGCCGATTTACCGTCTCCAGAGACAACTCCAAGAATT
CTCTATATTTAGACATGAACAGTCTGACAGTTGAAGACACGGCTATAT
ATTTCTGTGCGAAAGATGGGGAAGAACACGAAGTACCACAGTTGCAC
TCCTGGAGCGGACGAAATTTATATCACTACACTGGTGTGGACATCTG
GGGCCCAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCC
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT
GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG
TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT
CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC
AGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA
CTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA
AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCC
TCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA
GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:557)

6892_C23 (PGT-157) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena pesada gamma:

GAAGTGCATCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAACCTGGAA
AGTCCCTCAGACTCTCCTGTGTAACTTCTGGCTTCATCTTCAAACAAT
ATCCTATGTATTGGATCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG
GTGGCCGCCATCTCCGCTGATGCCTGGCATGTGGACTACGCAGGCTC
CGTGCGGGGCCGATTTACCGTCTCCAGAGACAACTCCAAGAATTCTC
TATATTTAGACATGAACAGTCTGACAGTTGAAGACACGGCTATATATT
TCTGTGCGAAAGATGGGGAAGAACACGAAGTACCACAGTTGCACTCC
TGGAGCGGACGAAATTTATATCACTACACTGGTGTGGACATCTGGGG
CCCAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:558)

6892_C23 (PGT-157) secuencia de aminoácidos de cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MELGLSWVFLVALLRGVHC***EVHLVESGGGVVQPGKSLRLSCVTSGFIFKQY**
PMYWIRQAPGKGLEWVAAISADAWHVDYAGSVRGRFTVSRDNSKNSLY
LDMNSLTVEDTAIYFCAKDGEEHEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDIWGPG

TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 559)

6892_C23 (PGT-157) secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada de rayos gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en cursiva en negrita)

EVHLVESGGGVVQPGKSLRLSCVTS***GFIFKQ***YPMYWIRQAPGKGLEWVA***AI***
SADAWHVDYAGSVRGRFTVSRDNSKNSLYLDMNSLTVEDTAIYFCAK***DGEE***
HEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDIWGPGTTVTVSS (SEQ ID NO: 560)

6892_C23 (PGT-157) CDR de Kabat de la cadena pesada gamma:

CDR 1: QYPMY (SEQ ID NO: 548)
CDR 2: AISADAWHVDYAGSVRG (SEQ ID NO: 534)
CDR 3: DGEEHEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDI (SEQ ID NO: 561)

6892_C23 (PGT-157) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GFIFKQ (SEQ ID NO: 562)
CDR 2: AISADAWHVD (SEQ ID NO: 521)
CDR 3: DGEEHEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDI (SEQ ID NO: 561)

6892_C23 (PGT-157) secuencia de nucleótidos de la cadena ligera: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAGGCTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTCTGGATACCTGAACT
*TACTGCA***GACATTGTGATGACCCAGACTCCTGTCTCTCTGTCCGTCAC**
CCTCGGACAGCCGGCCTCCATGTCCTGTAAGTCCAGTCAGAGCCTCC
GACAAAGTGATGGCAAGACTTTCTTGTATTGGTATCGACAGAAGGCA
GGCCAGTCTCCACAACTCCTAATATCTGAGGCTTCGAATCGATTCTCT
GGAGTGTCAGATAGGTTCTCTGGCAGCGGTTCAGGGACAGACTTCAC
ACTGAAAATCAGTCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGCATTTATTTCT
GCATGCAAACTAAAGACTTCCCCCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAG
GTGGATCTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC
GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC
GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:563)

6892_C23 (PGT-157) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera:

GACATTGTGATGACCCAGACTCCTGTCTCTCTGTCCGTCACCCTCGG
ACAGCCGGCCTCCATGTCCTGTAAGTCCAGTCAGAGCCTCCGACAAA
GTGATGGCAAGACTTTCTTGTATTGGTATCGACAGAAGGCAGGCCAG
TCTCCACAACTCCTAATATCTGAGGCTTCGAATCGATTCTCTGGAGTG
TCAGATAGGTTCTCTGGCAGCGGTTCAGGGACAGACTTCACACTGAA
AATCAGTCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGCATTTATTTCTGCATGC
AAACTAAAGACTTCCCCCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTGGAT
CTCAAA (SEQ ID NO:564)

6892_C23 (PGT-157) Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MRLPAQLLGLLMLWIPELTA***DIVMTQTPVSLSVTLGQPASMSCKSSQSLRQS**
DGKTFLYWYRQKAGQSPQLLISEASNRFSGVSDRFSGSGSGTDFTLKISR
VEAEDVGIYFCMQTKDFPLTFGGGTKVDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 565)

6892_C23 (PGT-157) Secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

DIVMTQTPVSLSVTLGQPASMSC***KSSQSLRQSDGKTFLY***WYRQKAGQSPQLL
IS***EASNRFS***GVSDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYFC***MQTKDFPLT***FGG
GTKVDLK (SEQ ID NO: 566)

6892_C23 (PGT-157) CDR de Kabat de la cadena ligera:

CDR 1: KSSQSLRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 567)
CDR 2: EASNRFS (SEQ ID NO: 568)
CDR 3: MQTKDFPLT (SEQ ID NO: 569)

6892_C23 (PGT-157) CDR de Chothia de la cadena ligera:

CDR 1: KSSQSLRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 567)
CDR 2: EASNRFS (SEQ ID NO: 568)
CDR 3: MQTKDFPLT (SEQ ID NO: 569)

6881_N05 (PGT-158) secuencia de nucleótidos de cadena pesada gamma: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGGAATTGGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTCGTCGCTCTCCTAAGAGGTGTCCA
*CTGT***GAGGTGCGTCTGATGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG**
GGAAGTCCCTCAGACTCTCCTGTGTAACCTCTGGCTTCATCTTCAAAA
AATATCCTATGTACTGGATCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG
TGGGTGGCCGCCATCTCCGCTGATGCCTGGCATGTGGACTACCCAGG
CTCCGTGCGGGGCCGATTTACCGTCTCAAGAGACAACTCCAAGAATT
CTCTATATTTAGACATGAATAGTCTGACAGTAGAAGACACGGCTATAT

ATTTTTGTGCGAAAGATGGGGAGGAACACGAAGTCCCACAACTGCAC
TCCTGGAGCGGACGAAATTTATATCACTACACTGGTGTAGACGTCTG
GGGCCCAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCC
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT
GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG
TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT
CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC
AGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA
CTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA
AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCC
TCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA
GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG
GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO:570)

6881_N05 (PGT-158) secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena pesada de la cadena gamma:

GAGGTGCGTCTGATGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGA
AGTCCCTCAGACTCTCCTGTGTAACCTCTGGCTTCATCTTCAAAAAAT
ATCCTATGTACTGGATCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG
GTGGCCGCCATCTCCGCTGATGCCTGGCATGTGGACTACCCAGGCTC
CGTGCGGGGCCGATTTACCGTCTCAAGAGACAACTCCAAGAATTCTC
TATATTTAGACATGAATAGTCTGACAGTAGAAGACACGGCTATATATT
TTTGTGCGAAAGATGGGGAGGAACACGAAGTCCCACAACTGCACTCC
TGGAGCGGACGAAATTTATATCACTACACTGGTGTAGACGTCTGGGG
CCCAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:571)

6881_N05 (PGT-158) secuencia de aminoácidos de la cadena pesada gamma: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MELGLSWVFLVALLRGVHC***EVRLMESGGGVVQPGKSLRLSCVTSGFIFKKY**
PMYWIRQAPGKGLEWVAAISADAWHVDYPGSVRGRFTVSRDNSKNSLY
LDMNSLTVEDTAIYFCAKDGEEHEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDVWGPG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF

YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 572)

6881_N05 (PGT-158) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada gamma: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita cursiva)

EVRLMESGGGVVQPGKSLRLSCVTS***GFIFKK***YPMYWIRQAPGKGLEWVA***AI***
SADAWHVDYPGSVRGRFTVSRDNSKNSLYLDMNSLTVEDTAIYFCAK***DGEE***
HEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDVWGPGTTVTVSS (SEQ ID NO: 573)

6881_N05 (PGT-158) CDR de Kabat de cadena pesada gamma:

CDR 1: KYPMY (SEQ ID NO: 475)
CDR 2: AISADAWHVDYPGSVRG (SEQ ID NO: 549)
CDR 3: DGEEHEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDV (SEQ ID NO: 574) PG

6881_N05 (PGT-158) CDR de Chothia de la cadena pesada gamma:

CDR 1: GFIFKK (SEQ ID NO: 575)
CDR 2: AISADAWHVD (SEQ ID NO: 521)
CDR 3: DGEEHEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDV (SEQ ID NO: 574)

6881_N05 (PGT-158) secuencia de nucleótidos de cadena ligera: secuencia de codificación (región variable en negrita)

ATGAGGCTCCCTGCTCAGCTCCTGGGGCTGCTAATGCTCTGGATACCTGAAGT
*GACTGCA***GACATTGTGATGACCCAGACTCCTGTCTCTGTGTCCGTCAC**
CCTCGGACAGCCGGCCTCCATGTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGCGTCC
GACAAAGTGATGGCAAGACTTTTTTATATTGGTATCGACAGAAGGCA
GGCCAGTCTCCACAACTCTTAATATATGAGGCTTCGAAGCGATTCTCT
GGAGTGTCAGATAGGTTCTCTGGCAGCGGGTCAGGGACAGACTTCAC
ACTGAAAATCAGTCGGGTGGGGGCTGAGGATGTTGGCGTTTATTTCT
GCATGCAAACTAAAGACTTCCCCCTTACTTTTGGCGGAGGGACCAAG
GTGGATCTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCC
ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA
TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC
GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC
GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO:576)

6881_N05 (PGT-158) secuencia de nucleótidos de región variable de cadena ligera:

GACATTGTGATGACCCAGACTCCTGTCTCTGTGTCCGTCACCCTCGG
ACAGCCGGCCTCCATGTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGCGTCCGACAAA
GTGATGGCAAGACTTTTTTATATTGGTATCGACAGAAGGCAGGCCAG
TCTCCACAACTCTTAATATATGAGGCTTCGAAGCGATTCTCTGGAGTG

TCAGATAGGTTCTCTGGCAGCGGGTCAGGGACAGACTTCACACTGAA
AATCAGTCGGGTGGGGGCTGAGGATGTTGGCGTTTATTTCTGCATGC
AAACTAAAGACTTCCCCCTTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTGGAT
CTCAAA (SEQ ID NO:577)

6881_N05 (PGT-158) secuencia de aminoácidos de cadena ligera: proteína expresada con secuencia líder en cursiva y región variable en negrita.

*MRLPAQLLGLLMLWIPEVTA***DIVMTQTPVSVSVTLGQPASMSCKSSQSVRQS**
DGKTFLYWYRQKAGQSPQLLIYEASKRFSGVSDRFSGSGSGTDFTLKISR
VGAEDVGVYFCMQTKDFPLTFGGGTKVDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST
LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 578)

6881_N05 (PGT-158) secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera: (CDR de Kabat subrayadas, CDR de Chothia en negrita y cursiva)

DIVMTQTPVSVSVTLGQPASMSC***KSSQSVRQSDGKTFLY***WYRQKAGQSPQLL
IY***EASKRFS***GVSDRFSGSGSGTDFTLKISRVGAEDVGVYFC***MQTKDFPLT***FGG
GTKVDLK (SEQ ID NO: 579)

6881_N05 (PGT-158) CDR de Kabat de cadena ligera:

CDR 1: KSSQSVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 541)
CDR 2: EASKRFS (SEQ ID NO: 580)
CDR 3: MQTKDFPLT (SEQ ID NO: 569)

6881_N05 (PGT-158) CDR de Chothia de la cadena ligera:

CDR 1: KSSQSVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 541)
CDR 2: EASKRFS (SEQ ID NO: 580)
CDR 3: MQTKDFPLT (SEQ ID NO: 569)

El anticuerpo 6831_A21 (PGT-151) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 474), codificada por el secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 472, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 483) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 481.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 6831_A21 (PGT-151) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KYPMY (SEQ ID NO: 475), AISGDAWHVVYSNSVQG (SEQ ID NO: 476) y MFQESGPPRLDRWSGRNYYYYSGMDV (SEQ ID NO: 477). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 6831_A21 (PGT-151) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KSSESLRQSNGKTSLY (SEQ ID NO: 484), EVSNRFS (SEQ ID NO: 485) y MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 6831_A21 (PGT-151) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: DFPFSK (SEQ ID NO: 478), AISGDAWHVV (SEQ ID NO: 479) y MFQESGPPRLDRWSGRNYYYYSGMDV (SEQ ID NO: 477). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 6831_A21 (PGT-151) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: KSSESLRQSNGKTSLY (SEQ ID NO: 484), EVSNRFS (SEQ ID NO: 485) y MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486).

El anticuerpo 6889_I17 (PGT-152) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 490), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 488, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 497) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 495.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 6889_I17 (PGT-152) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KYPMY (SEQ ID NO: 475), AISADAWHVVYSGSVQG (SEQ ID NO: 491) y MFQESGPPRFDSWSGRNYYYYSGMDV (SEQ ID NO: 492). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 6889_I17 (PGT-152) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KSSQSLRQSNGKTSLY (SEQ ID NO: 498), EVSNRFS (SEQ ID NO: 485) y MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 6889_I17 (PGT-152) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: DFPFSK (SEQ ID NO: 478), AISADAWHVV (SEQ ID NO: 493) y MFQESGPPRFDSWSGRNYYYYSGMDV (SEQ ID NO: 492) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 6889_I17 (PGT-152) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: KSSQSLRQSNGKTSLY (SEQ ID NO: 498), EVSNRFS (SEQ ID NO: 485) y MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486).

El anticuerpo 6891_F06 (PGT-153) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 502),

codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 500, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 511) codificada por el secuencia de ácido nucleico mostrada en la SEQ ID NO: 509.

Las CDR de la cadena pesada del anticuerpo 6891_F06 (PGT-153) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KRHMH (SEQ ID NO: 503), VISSDAIHVDYASSVRG (SEQ ID NO: 504) y DRDGYGPPQIQTWSGRYLHLYSGIDA (SEQ ID NO: 505). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 6891_F06 (PGT-153) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KSSQSLRQSNGKTYLY (SEQ ID NO: 512), EVSIRFS (SEQ ID NO: 513) y MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 6891_F06 (PGT-153) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: NFLFNK (SEQ ID NO: 506), VISSDAIHVD (SEQ ID NO: 507) y DRDGYGPPQIQTWSGRYLHLYSGIDA (SEQ ID NO: 50) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 6891_F06 (PGT-153) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: KSSQSLRQSNGKTYLY (SEQ ID NO: 512), EVSIRFS (SEQ ID NO: 513) y MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486).

El anticuerpo 6843_G20 (PGT-154) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 517), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 515, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 525) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 523.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 6843_G20 (PGT-154) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KYPMY (SEQ ID NO: 475), AISADAWHVDYAASVKD (SEQ ID NO: 518), y NIEEFSVPQFDSWSGRSYYHYFGMDV (SEQ ID NO: 519). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 6843_G20 (PGT-154) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: SSSESLGRGDGRTYLH (SEQ ID NO: 526), EVSTRFS (SEQ ID NO: 527) y MQSRDFPIT (SEQ ID NO: 528).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 6843_G20 (PGT-154) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: NFIFNK (SEQ ID NO: 520), AISADAWHVD (SEQ ID NO: 521) y NIEEFSVPQFDSWSGRSYYHYFGMDV (SEQ ID NO: 519). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 6843_G20 (PGT-154) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: SSSESLGRGDGRTYLH (SEQ ID NO: 526), EVSTRFS (SEQ ID NO: 527) y MQSRDFPIT (SEQ ID NO: 528).

El anticuerpo 6892_D19 (PGT-155) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 532), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 530, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 540) codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 538.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 6892_D19 (PGT-155) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: EYPMY (SEQ ID NO: 533), AISADAWHVDYAGSVRG (SEQ ID NO: 534) y DGEEHKVPQLHSWSGRNLYHYTGFDV (SEQ ID NO: 535). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 6892_D19 (PGT-155) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KSSQSVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 541), EGSSRFS (SEQ ID NO: 542) y LQTKDFPLT (SEQ ID NO: 543).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 6892_D19 (PGT-155) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GFIFNE (SEQ ID NO: 536), AISADAWHVD (SEQ ID NO: 521) y DGEEHKVPQLHSWSGRNLYHYTGFDV (SEQ ID NO: 535) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 6892_D19 (PGT-155) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: KSSQSVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 541), EGSSRFS (SEQ ID NO: 542) y LQTKDFPLT (SEQ ID NO: 543).

El anticuerpo 6808_B09 (PGT-156) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 547), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 545, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 554) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 552.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 6808_B09 (PGT-156) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: QYPMY (SEQ ID NO: 548), AISADAWHVDYPGSVRG (SEQ ID NO: 549) y DGEEHKVPQLHSWSGRNLYHYTGFDV (SEQ ID NO: 535). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 6808_B09 (PGT-156) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KSSQTVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 555), EGSNRFS (SEQ ID NO: 556) y LQTKDFPLT (SEQ ID NO: 543).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 6808_B09 (PGT-156) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GFIFNQ (SEQ ID NO: 550), AISADAWHVD (SEQ ID NO: 521) y DGEEHKVPQLHSWSGRNLYHYTGFDV (SEQ ID NO: 535). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 6808_B09 (PGT-156) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: KSSQTVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 555), EGSNRFS (SEQ ID NO: 556) y LQTKDFPLT (SEQ ID NO: 543).

El anticuerpo 6892_C23 (PGT-157) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 560), codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 558, y una región variable de cadena

ligera (SEQ ID NO: 566) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 564.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 6892_C23 (PGT-157) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: QYPMY (SEQ ID NO: 548), AISADAWHVDYAGSVRG (SEQ ID NO: 534) y DGEEHEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDI (SEQ ID NO: 561). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 6892_C23 (PGT-157) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KSSQSLRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 567), EASNRFS (SEQ ID NO: 568) y MQTKDFPLT (SEQ ID NO: 569).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 6892_C23 (PGT-157) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GFIFKQ (SEQ ID NO: 562), AISADAWHVD (SEQ ID NO: 521) y DGEEHEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDI (SEQ ID NO: 561). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 6892_C23 (PGT-157) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: KSSQSLRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 567), EASNRFS (SEQ ID NO: 568) y MQTKDFPLT (SEQ ID NO: 569).

El anticuerpo 6881_N05 (PGT-158) incluye una región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 573), codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 571, y una región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 579) codificada por la secuencia de ácido nucleico que se muestra en SEQ ID NO: 577.

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 6881_N05 (PGT-158) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KYPMY (SEQ ID NO: 475), AISADAWHVDYPGSVRG (SEQ ID NO: 549) y DGEEHEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDV (SEQ ID NO: 574). Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 6881_N05 (PGT-158) tienen las siguientes secuencias según la definición de Kabat: KSSQSVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 541), EASKRFS (SEQ ID NO: 580) y MQTKDFPLT (SEQ ID NO: 569).

Las CDR de cadena pesada del anticuerpo 6881_N05 (PGT-158) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: GFIFKK (SEQ ID NO: 575), AISADAWHVD (SEQ ID NO: 521) y DGEEHEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDV (SEQ ID NO: 57) Las CDR de cadena ligera del anticuerpo 6881_N05 (PGT-158) tienen las siguientes secuencias según la definición de Chothia: KSSQSVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 541), EASKRFS (SEQ ID NO: 580) y MQTKDFPLT (SEQ ID NO: 569).

En un aspecto, un anticuerpo de acuerdo con la solicitud contiene una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, 16, 20, 24, 28, 139, 47, 53, 59, 65, 62, 153 165, 181, 197, 213, 229, 246, 275, 291, 297, 306, 318, 333, 346, 362, 400, 404, 419, 434, 443, 453, 462, 473, 489, 501, 516, 531, 546, 559 o 572, y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, 18, 22, 26, 30, 142, 50, 56, 148, 158, 174, 190, 206, 222, 238, 255, 284, 301, 312, 329, 392, 355, 396, 385, 413, 428, 439, 448, 583, 469, 482, 496, 510, 524, 539, 553, 565 o 578. Alternativamente, un anticuerpo de acuerdo con la solicitud contiene una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, 39, 140, 48, 54, 60, 79, 156, 168, 184 200, 216, 232, 149, 276, 292, 298, 307, 319, 334, 347, 363, 401, 405, 420, 435, 444, 454, 463, 474, 490, 502, 517, 532, 547, 560 o 573, y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 32, 3 4, 36, 38, 40, 96, 51, 57, 149, 161, 177, 193, 209, 225, 242, 258, 285, 302, 313, 330, 393, 356, 397, 386, 414, 429, 440, 449, 584, 470, 483, 497, 511, 525, 540, 554, 566 o 579. El anticuerpo de la invención, sin embargo, comprende específicamente una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 435 y una región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 440.

En otro aspecto, un anticuerpo de acuerdo con la solicitud contiene una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 11, 15, 19, 23, 27, 138, 46, 52, 58, 64, 66, 166, 167, 183, 199, 215, 231, 248, 273, 289, 295, 304, 314, 316, 331, 344, 360, 398, 402, 417, 432, 441, 451, 460, 471, 487, 499, 514, 529, 544, 557 o 570, y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 13, 17, 21, 25, 29, 141, 49, 55, 61, 67, 146, 160, 176, 192, 208, 224, 240, 257, 282, 299, 310, 327, 390, 353, 394, 383, 411, 426, 437, 446, 581, 467, 480, 494, 508, 522, 537, 551, 563 o 576. Alternativamente, un anticuerpo de acuerdo con la solicitud contiene una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 99, 101, 109, 115, 122, 128, 130, 132, 134, 136, 63, 154, 166, 182, 198, 214, 230, 247, 274, 290, 296, 305, 315, 317, 332, 345, 361, 399, 403, 418, 433, 442, 452, 461, 472, 488, 500, 515, 530, 545, 558 o 571, y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 100, 106, 112, 119, 125, 129, 131, 133, 135, 137, 147, 159, 175, 191, 207, 223, 239, 256, 283, 300, 311, 328, 391, 354, 395, 384, 412, 427, 438, 447, 582, 468, 481, 495, 509, 523, 538, 552, 564 o 577. Además, un anticuerpo de acuerdo con el la solicitud contiene una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 11, 15, 19, 23, 27, 138, 46, 52, 58, 64, 66, 166, 167, 183, 199 215, 231, 248, 273, 289, 295, 304, 314, 316, 331, 344, 360, 398, 402, 417, 432, 441, 451, 460, 471, 487, 499, 514, 529, 544, 557, o 570, que contiene una mutación silenciosa o degenerada, y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 13, 17, 21, 25, 29, 141, 49, 55, 61, 67, 146, 160 176, 192, 208, 224, 240, 257, 282, 299, 310, 327, 390, 353, 394, 383, 411, 426, 437, 446, 581, 467, 480, 494, 508, 522, 537, 551, 563 o 576, que contiene una mutación silenciosa o degenerada. Las mutaciones silenciosas y degeneradas alteran la secuencia

de ácido nucleico, pero no alteran la secuencia de aminoácidos resultante.

Por ejemplo, las tres CDR de cadena pesada incluyen una secuencia de aminoácidos de al menos 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% o más idénticas a la secuencia de aminoácidos de KYGMH (SEQ ID NO: 88), LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89), EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6), SYAFT (SEQ ID NO: 104), MVTPIFGEAKYSQRFEG (SEQ ID NO: 105), DRRAVPIATDNWLDP (SEQ ID NO: 9), SYAFS (SEQ ID NO: 110), MITPVFGETKYAPRFQG (SEQ ID NO: 111), DRRVVPMATDNWLDP (SEQ ID NO: 8), DYYLH (SEQ ID NO: 116), LIDPENGEARYAEKFQG (SEQ ID NO: 117), GAVGADSGSWFDP (SEQ ID NO: 10), RQGMH (SEQ ID NO: 123), FIKYDGSEKYHADSVWG (SEQ ID NO: 124), EAGGPDYRNGYNYYDFYDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 7), LISDDGMRKYHSNSMWG (SEQ ID NO: 98), DSYWS (SEQ ID NO: 90), YVHKSGDTNYSPSLKS (SEQ ID NO: 265), TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 143), DNYWS (SEQ ID NO: 261), YVHDSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 157), TKHGRRIYGVVAFKEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 262), DAYWS (SEQ ID NO: 169), YVHHSGDTNYNPSLKR (SEQ ID NO: 170), ALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDV (SEQ ID NO: 171), ACTYFWG (SEQ ID NO: 185), SLSHCQSFWGSGWTFHNPSLKS (SEQ ID NO: 186), FDGEVLVYNHWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 187), ACDYFWG (SEQ ID NO: 201), GLSHCAGYYNTGWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 202), FDGEVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 203), TGHYYWG (SEQ ID NO: 217), HIHYTTAVLHNPSLKS (SEQ ID NO: 218), SGGDILYYYEWQKPHWFSP (SEQ ID NO: 219), GGEWGDKDYHWG (SEQ ID NO: 233), SIHWRGTTHYKESLRR (SEQ ID NO: 234), HRHHDVFMLVPIAGWFDV (SEQ ID NO: 235), GTDWGENDFHYG (SEQ ID NO: 250), SIHWRGRTTHYKTSFRS (SEQ ID NO: 251), HKYHDIFRVVPVAGWFDP (SEQ ID NO: 252), KYDVH (SEQ ID NO: 277), WMSHEGDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 278), GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279), WISHERDKTESAQRFKG (SEQ ID NO: 293), GSKHRLRDYVLYDDYGLINQQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 308), RCNYFWG (SEQ ID NO: 320), SLSHCRSYYNTDWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 321), FGGEVLVYRDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 322), ACNSFWG (SEQ ID NO: 326), SLSHCASYWNRGWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 335), FGGEVLRYTDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 336), TGHHYWG (SEQ ID NO: 348), HIHYNTAVLHNPALKS (SEQ ID NO: 349), SGGDILYYIEWQKPHWFYP (SEQ ID NO: 350), GGEWGDSDYHWG (SEQ ID NO: 364), SIHWRGTTHYNAPFRG (SEQ ID NO: 365), HKYHDIVMVVPIAGWFDP (SEQ ID NO: 366), NHDVH (SEQ ID NO: 378), WMSHEGDKTGLAQKFQG (SEQ ID NO: 379), GSKHRLRDYFLYNEYGPNYEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO: 380), NYYWT (SEQ ID NO: 406), YISDRETTTYNPSLNS (SEQ ID NO: 407), ARRGQRIYGVVSFGEFFYYYYMDV (SEQ ID NO: 408), GRFWS (SEQ ID NO: 421), YFSDTDRSEYNPSLRS (SEQ ID NO: 422), AQQGKRIYGIVSFGEFFYYYYMDA (SEQ ID NO: 423), AQQGKRIYGIVSFGELFYYYYMDA (SEQ ID NO: 436), SGGDILYYNEWQKPHWFYP(SEQ ID NO: 445), SLSHCAGYYNSGWTYHNPSLKS (SEQ ID NO: 455), FGGDVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 456), GCDYFWG (SEQ ID NO: 464), FDGEVLVYNDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 465), KYPMY (SEQ ID NO: 475), AISGDAWHVVYSNSVQG (SEQ ID NO: 476), MFQESGPPRLDRWSGRNYYYYSGMDV (SEQ ID NO: 477), AISADAWHVVYSGSVQG (SEQ ID NO: 491), MFQESGPPRFDSWSGRNYYYYSGMDV (SEQ ID NO: 492), KRHMH (SEQ ID NO: 503), VISSDAIHVDYASSVRG (SEQ ID NO: 504), DRDGYGPPQIQTWSGRYLHLYSGIDA (SEQ ID NO: 505), AISADAWHVDYAASVKD (SEQ ID NO: 518), NIEEFSVPQFDSWSGRSYYHYFGMDV (SEQ ID NO: 519), EYPMY (SEQ ID NO: 533), AISADAWHVDYAGSVRG (SEQ ID NO: 534), DGEEHKVPQLHSWSGRNLYHYTGFDV (SEQ ID NO: 535), QYPMY (SEQ ID NO: 548), AISADAWHVDYPGSVRG (SEQ ID NO: 549), DGEEHEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDI (SEQ ID NO: 561), DGEEHEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDV (SEQ ID NO: 574), (como se ha determinado por el método Kabat) o GFTFHK (SEQ ID NO: 266), LISDDGMRKY (SEQ ID NO: 267), EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6), GGTFSS (SEQ ID NO: 268), MVTPIFGEAK (SEQ ID NO: 269), DRRAVPIATDNWLDP (SEQ ID NO: 9), GGAFSS (SEQ ID NO: 270), MITPVFGETK (SEQ ID NO: 271), DRRVVPMATDNWLDP (SEQ ID NO: 8), GYSFID (SEQ ID NO: 102), LIDPENGEAR (SEQ ID NO: 103), GAVGADSGSWFDP (SEQ ID NO: 10), GFDFSR (SEQ ID NO: 118), FIKYDGSEKY (SEQ ID NO: 272), EAGGPDYRNGYNYYDFYDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 7), GASISD (SEQ ID NO: 144), YVHKSGDTN (SEQ ID NO: 145), TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 143), GTLVRD (SEQ ID NO: 263), YVHDSGDTN (SEQ ID NO: 264), TKHGRRIYGVVAFKEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 262), GASIND (SEQ ID NO: 172), YVHHSGDTN (SEQ ID NO: 173), ALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDV (SEQ ID NO: 171), GESTGACT (SEQ ID NO: 188), SLSHCQSFWGSGWTF (SEQ ID NO: 189), FDGEVLVYNHWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 187), GDSTAACD (SEQ ID NO: 204), GLSHCAGYYNTGWTY (SEQ ID NO: 205), FDGEVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 203), GESINTGH (SEQ ID NO: 220), HIHYTTAVL (SEQ ID NO: 221), SGGDILYYYEWQKPHWFSP (SEQ ID NO: 219), GDSIRGGEWGDKD (SEQ ID NO: 236), SIHWRGTTH (SEQ ID NO: 237), HRHHDVFMLVPIAGWFDV (SEQ ID NO: 235), GGSMRGTDWGEND (SEQ ID NO: 253), SIHWRGRTTH (SEQ ID NO: 254), HKYHDIFRVVPVAGWFDP (SEQ ID NO: 252), GNTFSK (SEQ ID NO: 280), WMSHEGDKTE (SEQ ID NO: 281), GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279), WISHERDKTE (SEQ ID NO: 294), GSKHRLRDYVLYDDYGLINQQEWNDYLEFLDV (SEQ ID NO: 308), o GNTFRK (SEQ ID NO: 309), GDSTGRCN (SEQ ID NO: 323), SLSHCRSYYNTDWTY (SEQ ID NO: 324), FGGEVLVYRDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 322), GDSTAACN (SEQ ID NO: 337), SLSHCASYWNRGWTY (SEQ ID NO: 338), FGGEVLRYTDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 336), GDSINTGH (SEQ ID NO: 351), HIHYNTAVL (SEQ ID NO: 352), SGGDILYYIEWQKPHWFYP (SEQ ID NO: 350), GGSIRGGEWGDSD (SEQ ID NO: 367), SIHWRGTTH (SEQ ID NO: 237), HKYHDIVMVVPIAGWFDP (SEQ ID NO: 366), GNSFSN (SEQ ID NO: 381), WMSHEGDKTG (SEQ ID NO: 382), GSKHRLRDYFLYNEYGPNYEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO: 380), GGSISN (SEQ ID NO: 409), YISDRETTT (SEQ ID NO: 410), ARRGQRIYGVVSFGEFFYYYYMDV (SEQ ID NO: 408), NGSVSG (SEQ ID NO: 424), YFSDTDRSE (SEQ ID NO: 425), AQQGKRIYGIVSFGEFFYYYYMDA (SEQ ID NO: 423), AQQGKRIYGIVSFGELFYYYYMDA (SEQ

ID NO: 436), SGGDILYYNEWQKPHWFYP (SEQ ID NO: 445), SLSHCAGYYNSGWTY (SEQ ID NO: 457), FGGDVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 456), GDSTAGCD (SEQ ID NO: 466), FDGEVLVYNDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 465), DFPFSK (SEQ ID NO: 478), AISGDAWHVV (SEQ ID NO: 479), MFQESGPPRLDRWSGRNYYYYSGMDV (SEQ ID NO: 477), AISADAWHVV (SEQ ID NO: 493), MFQESGPPRFDSWSGRNYYYYSGMDV (SEQ ID NO: 492), NFLFNK (SEQ ID NO: 506), VISSDAIHVD (SEQ ID NO: 507), DRDGYGPPQIQTWSGRYLHLYSGIDA (SEQ ID NO: 505), NFIFNK (SEQ ID NO: 520), AISADAWHVD (SEQ ID NO: 521), NIEEFSVPQFDSWSGRSYYHYFGMDV (SEQ ID NO: 519), GFIFNE (SEQ ID NO: 536), DGEEHKVPQLHSWSGRNLYHYTGFDV (SEQ ID NO: 535), GFIFNQ (SEQ ID NO: 550), GFIFKQ (SEQ ID NO: 562), DGEEHEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDI (SEQ ID NO: 561), GFIFKK (SEQ ID NO: 575), DGEEHEVPQLHSWSGRNLYHYTGVDV (SEQ ID NO: 574), (como se ha determinado por el método Chothia), y una cadena ligera, con tres CDR que incluyen una secuencia de aminoácidos de al menos 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%, o más idéntico a la secuencia de aminoácidos de NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95), SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41), RASQTINNYLN (SEQ ID NO: 107), GASNLQN (SEQ ID NO: 108), QQSFSTPRT (SEQ ID NO: 42), RASQTIHTYLN (SEQ ID NO: 113), GASTLQS (SEQ ID NO: 114), QQSYSTPRT (SEQ ID NO: 43), SGSKLGDKYVS (SEQ ID NO: 120), ENDRRPS (SEQ ID NO: 121), QAWETTTTTFVF (SEQ ID NO: 44), NGTSNDVGGYESVS (SEQ ID NO: 126), DVSKRPS (SEQ ID NO: 127), KSLTSTRRRV (SEQ ID NO: 45), NGTRSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 92), NGTSRDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 93), GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 150), NNQDRPS (SEQ ID NO: 151), HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 152), GEESLGSRSVI (SEQ ID NO: 162), NNNDRPS (SEQ ID NO: 163), HIWDSRRPTNWV (SEQ ID NO: 164), GKESIGSRAVQ (SEQ ID NO: 178), NNQDRPA (SEQ ID NO: 179), HIYDARGGTNWV (SEQ ID NO: 180), NGTATNFVS (SEQ ID NO: 194), GVDKRPP (SEQ ID NO: 195), GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196), TGTSNRFVS (SEQ ID NO: 210), GVNKRPS (SEQ ID NO: 211), SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212), NGTSSDIGGWNFVS (SEQ ID NO: 226), EVNKRPS (SEQ ID NO: 227), SSLFGRWDVV (SEQ ID NO: 228), RASQNINKNLA (SEQ ID NO: 243), ETYSKIA (SEQ ID NO: 244), QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245), RASQNVKNNLA (SEQ ID NO: 259), DASSRAG (SEQ ID NO: 260), SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287), MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288), o TSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 303), TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325), DVNKRPS (SEQ ID NO: 343), GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196), SGTGSDIGSWNFVS (SEQ ID NO: 357), EVNRRRS (SEQ ID NO: 358), SSLSGRWDIV (SEQ ID NO: 359), RASQSVKNNLA (SEQ ID NO: 372), DTSSRAS (SEQ ID NO: 373), KCSHSLQHSTGANYLA (SEQ ID NO: 387), LATHRAS (SEQ ID NO: 388), MQGLHSPWT (SEQ ID NO: 389), GRQALGSRAVQ (SEQ ID NO: 415), HMWDSRSGFSWS (SEQ ID NO: 416), GERSRGSRAVQ (SEQ ID NO: 430), HYWDSRSPISWI (SEQ ID NO: 431), SGTASDIGSWNFVS (SEQ ID NO: 450), TGNINNFVS (SEQ ID NO: 458), GSLAGNWDVV (SEQ ID NO: 459), KSSESLRQSNGKTSLY (SEQ ID NO: 484), EVSNRFS (SEQ ID NO: 485), MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486), KSSQSLRQSNGKTSLY (SEQ ID NO: 498), KSSQSLRQSNGKTYLY (SEQ ID NO: 512), EVSIRFS (SEQ ID NO: 513), SSSESLGRGDGRTYLH (SEQ ID NO: 526), EVSTRFS (SEQ ID NO: 527), MQSRDFPIT (SEQ ID NO: 528), KSSQSVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 541), EGSSRFS (SEQ ID NO: 542), LQTKDFPLT (SEQ ID NO: 543), KSSQTVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 555), EGSNRFS (SEQ ID NO: 556), KSSQSLRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 567), EASNRFS (SEQ ID NO: 568), MQTKDFPLT (SEQ ID NO: 569), EASKRFS (SEQ ID NO: 580), (como se ha determinado por el método Kabat), o NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97), DVSHRPS (SEQ ID NO: 95), SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41), RASQTINNYLN (SEQ ID NO: 107), GASNLQN (SEQ ID NO: 108), QQSFSTPRT (SEQ ID NO: 42), RASQTIHTYLN (SEQ ID NO: 113), GASTLQS (SEQ ID NO: 114), QQSYSTPRT (SEQ ID NO: 43), SGSKLGDKYVS (SEQ ID NO: 120), ENDRRPS (SEQ ID NO: 121), QAWETTTTTFVF (SEQ ID NO: 44), NGTSNDVGGYESVS (SEQ ID NO: 126), DVSKRPS (SEQ ID NO: 127), KSLTSTRRRV (SEQ ID NO: 45), NGTRSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 92), NGTSRDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 93) GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 150), NNQDRPS (SEQ ID NO: 151), HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 152), GEESLGSRSVI (SEQ ID NO: 162), NNNDRPS (SEQ ID NO: 163), HIWDSRRPTNWV (SEQ ID NO: 164), GKESIGSRAVQ (SEQ ID NO: 178), NNQDRPA (SEQ ID NO: 179), HIYDARGGTNWV (SEQ ID NO: 180), NGTATNFVS (SEQ ID NO: 194), GVDKRPP (SEQ ID NO: 195), GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196), TGTSNRFVS (SEQ ID NO: 210), GVNKRPS (SEQ ID NO: 211), SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212), NGTSSDIGGWNFVS (SEQ ID NO: 226), EVNKRPS (SEQ ID NO: 227), SSLFGRWDVV (SEQ ID NO: 228), RASQNINKNLA (SEQ ID NO: 243), ETYSKIA (SEQ ID NO: 244), QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245), RASQNVKNNLA (SEQ ID NO: 259), DASSRAG (SEQ ID NO: 260), SSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 286), LGSQRAS (SEQ ID NO: 287), MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288), TSTQSLRHSNGANYLA (SEQ ID NO: 303), TGTSNNFVS (SEQ ID NO: 325), DVNKRPS (SEQ ID NO: 343), GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196), SGTGSDIGSWNFVS (SEQ ID NO: 357), EVNRRRS (SEQ ID NO: 358), SSLSGRWDIV (SEQ ID NO: 359), RASQSVKNNLA (SEQ ID NO: 372), DTSSRAS (SEQ ID NO: 373), KCSHSLQHSTGANYLA (SEQ ID NO: 387), LATHRAS (SEQ ID NO: 388), MQGLHSPWT (SEQ ID NO: 389), GRQALGSRAVQ (SEQ ID NO: 415), HMWDSRSGFSWS (SEQ ID NO: 416), GERSRGSRAVQ (SEQ ID NO: 430), HYWDSRSPISWI (SEQ ID NO: 431), SGTASDIGSWNFVS (SEQ ID NO: 450), TGNINNFVS (SEQ ID NO: 458), GSLAGNWDVV (SEQ ID NO: 459), KSSESLRQSNGKTSLY (SEQ ID NO: 484), EVSNRFS (SEQ ID NO: 485), MQSKDFPLT (SEQ ID NO: 486), KSSQSLRQSNGKTSLY (SEQ ID NO: 498), KSSQSLRQSNGKTYLY (SEQ ID NO: 512), EVSIRFS (SEQ ID NO: 513), SSSESLGRGDGRTYLH (SEQ ID NO: 526), EVSTRFS (SEQ ID NO: 527), MQSRDFPIT (SEQ ID NO: 528), KSSQSVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 541), EGSSRFS (SEQ ID NO: 542), LQTKDFPLT (SEQ ID NO: 543), KSSQTVRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 555), EGSNRFS (SEQ ID NO: 556), KSSQSLRQSDGKTFLY (SEQ ID NO: 567), EASNRFS (SEQ ID NO: 568), MQTKDFPLT (SEQ ID NO: 569), EASKRFS (SEQ ID NO: 580), (como se ha determinado por el método Chothia)

La cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-VIH se deriva de un gen variable de línea germinal (V) tal como, por ejemplo, el gen de línea germinal IGHV1, IGHV3 o IGHV4 o un alelo del mismo.

Los anticuerpos anti-VIH de la aplicación incluyen una región de cadena pesada variable (V_H) codificada por una secuencia del gen de la línea germinal IGHV1, IGHV3 o IGHV4 humana o un alelo de la misma. Los anticuerpos de la invención se derivan de los genes IGHV1-2, IGHV1-8 o IGHV1-46, o un alelo de los mismos. Los alelos ejemplares del gen de la línea germinal IGHV1 incluyen, entre otros, IGHV1-2*02, IGHV1-2*04, IGHV1-8*01, IGHV1-46*01, IGHV1-46*02 o IGHV1-46*03. Las secuencias del gen de la línea germinal IGHV1 se muestran, por ejemplo, *en* los números de acceso L22582, X27506, X92340, M83132, X67905, L22583, Z29978, Z14309, Z14307, Z14300, Z14296 y Z14301. Las secuencias del gen de la línea germinal IGHV3 se muestran, por ejemplo, en los números de acceso AB019439, M99665, M77305, M77335 y M77334. Los anticuerpos de la aplicación se derivan de los genes IGHV4-59, IGHV4-64, IGHV4-b, IGHV4-39 o IGHV4-28, o un alelo de los mismos. Los alelos ejemplares del gen de la línea germinal IGHV4 incluyen, entre otros, IGHV4-59*01, IGHV4-59*07, IGHV4-59*02, IGHV4-59*03, IGHV4-59*04, IGHV4-61*08, IGHV4-b*02, IGHV4-b*01, IGHV4-39*07, IGHV4-39*03, IGHV4-39*06, IGHV4-39*01, IGHV4-39*02 o IGHV4-28*05. Se muestran las secuencias de genes de la línea germinal IGHV4, por ejemplo, en los números de acceso AB019439, L10094, X05715, X92259, X92297, M95116, Z14236, AM940222, X54447, X56362, Z14075, Z75352, AB019438, M29812, M95114, M95117, M95118, M95119, X56360, X87091, Z75359, Z14243, L10088, U03896, X56355, X56359, X92248, X92296, Z12371, M29811, L10097, X92230, X92250, X56356, Z75347, Z75348, AB019437, M95111, X92249, X92251, Z12366, Z75346, Z75361, Z12367, X56365 y X92289. Los anticuerpos anti-VIH de la aplicación incluyen una región V_H que está codificada por una secuencia de ácido nucleico que es al menos 80% homóloga a la secuencia del gen de la línea germinal IGHV1, IGHV3 o IGHV4 o un alelo de la misma. Preferiblemente, la secuencia de ácido nucleico es al menos 90%, 95%, 96%, 97% homóloga a la secuencia del gen de la línea germinal IGHV1, IGHV3 o IGHV4, y más preferiblemente, al menos 98%, 99% homóloga a IGHV1, IGHV3, o la secuencia del gen de la línea germinal IGHV4 o un alelo de la misma. La región V_H del anticuerpo anti-VIH es al menos un 80% homóloga a la secuencia de aminoácidos de la región V_H codificada por la secuencia del gen de la línea germinal IGHV1, IGHV3 o IGHV4 o un alelo de la misma. Preferiblemente, la secuencia de aminoácidos de la región V_H del anticuerpo anti-VIH es al menos 90%, 95%, 96%, 97% homóloga a la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia del gen de la línea germinal IGHV1, IGHV3 o IGHV4 o una alelo del mismo, y más preferiblemente, al menos 98%, 99% homólogo a la secuencia codificada por la secuencia del gen de la línea germinal IGHV1, IGHV3 o IGHV4 o un alelo de los mismos.

La cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-VIH de la aplicación se deriva de un gen de línea germinal variable (V) tal como, por ejemplo, el gen de línea germinal IGLV2, IGLV3, IGKV1, IGKV2, IGKV2D o IGKV3 o un gen alelo de los mismos.

Los anticuerpos anti-VIH de la aplicación también incluyen una región de cadena ligera variable (V_L) codificada por un gen de línea germinal humano IGLV2, IGLV3, IGKV1, IGKV2, IGKV2D, IGKV3 o IGKV3D o un alelo de los mismos. Se muestra una secuencia del gen de la línea germinal IGLV2 V_L humana, por ejemplo, números de acceso Z73664, L27822, Y12412 e Y12413. Se muestra una secuencia del gen de la línea germinal IGLV3 V_L humana, por ejemplo, número de acceso X57826. Los anticuerpos de la aplicación se derivan del gen de la línea germinal IGLV2-8, o un alelo del mismo.

Los alelos ejemplares del gen de la línea germinal IGLV2-8 incluyen, pero no se limitan a, IGLV2-8*01 e IGLV2-8*02. Los anticuerpos de la aplicación se derivan del gen de la línea germinal IGLV3-21, o un alelo del mismo. Los alelos ejemplares del gen de la línea germinal IGLV3-21 incluyen, entre otros, IGLV3-21*01, IGLV3-21*02 e IGLV3-21*03. Los anticuerpos de la aplicación se derivan de los genes de línea germinal IGKV2-28 e IGKV2D-28, o un alelo de los mismos. Los alelos ejemplares de los genes de línea germinal IGKV2-28 e IGKV2D-28 incluyen, entre otros, IGKV2-28*01 e IGKV2D-28*01. Los anticuerpos de la aplicación se derivan de los genes de línea germinal IGKV3-15 e IGKV3D-15, o un alelo de los mismos. Los alelos ejemplares de los genes de línea germinal IGKV3-15 e IGKV3D-15 incluyen, entre otros, IGKV3-15*01, IGKV3D- 15*01 e IGKV3D-15*02 (P).

Se muestra una secuencia del gen de la línea germinal IGLV2 V_L humana, por ejemplo, números de acceso Z73657, Z73664, Z73642, X14616, X97466, Z73643, D87013, Z73641, X97462, D87021, Y12417, L27695 y Z22209. Se muestra una secuencia del gen de la línea germinal humana IGLV3 V L, por ejemplo, números de acceso X57826, X97464, Z73658, X97463, D87015, X97471, X97472, X56178, X97468, X71966, D87007, M94115, Z73666, X71968, X74474, Z73644, Z73646, X97469, Z73645, D87024, X97465, X97470 y X97473. Se muestra una secuencia del gen de la línea germinal IGKV1 VL humana, por ejemplo, números de acceso AF306358, AF490911, L12062, L12064, L12065, L12066, L12068, L12072, L12075, L12076, L12079, L12080, L12081, L12082, L120, L84 L12086: 12088, L12091, L12093, L12101, L12106, L12108, L12110, L12112, M95721, M95722, M95723, X73855, X73860, X98972, X98973, Z15073, Z15074, Z15075, Z150. Se muestra una secuencia del gen de la línea germinal IGKV3 VL humana, *p. ej.,* Números de acceso X01668, M23090, X12686, X06583, X71883, X71891, X02725, L37728, L37727, L37730, L19271, L19272, X17264, X72815, X1868, X12687. X71895, X72820.

Alternativamente, los anticuerpos anti-VIH incluyen una región V_L que está codificada por una secuencia de ácido nucleico que es al menos 80% homóloga al gen de línea germinal IGLV2, IGLV3, IGKV1, IGKV2, IGKV2D,

IGKV3 o IGKV3D o un gen alelo de los mismos. Preferiblemente, la secuencia de ácido nucleico es al menos 90%, 95%, 96%, 97% homóloga al gen de línea germinal IGLV2, IGLV3, IGKV1, IGKV2, IGKV2D, IGKV3 o IGKV3D o un alelo de los mismos, y más preferiblemente, al menos 98%, 99% homólogo al gen germinal IGLV2, IGLV3, IGKV1, IGKV2, IGKV2D, IGKV3 o IGKV3D o un alelo de los mismos. La región V_L del anticuerpo anti-VIH es al menos un 80% homóloga a la secuencia de aminoácidos de la región V_L codificada en el gen de la línea germinal IGLV2, IGLV3, IGKV1, IGKV2, IGKV2D, IGKV3 o IGKV3D o un alelo de los mismos. Preferiblemente, la secuencia de aminoácidos de la región V_L del anticuerpo anti-VIH es al menos 90%, 95%, 96%, 97% homóloga a la secuencia de aminoácidos codificada por IGLV2, IGLV3, IGKV1, IGKV2, IGKV2D, IGKV3, o el gen de línea germinal IGKV3D o un alelo de los mismos, y más preferiblemente, al menos 98%, 99% homólogo a la secuencia codificada por el gen de línea germinal IGLV2, IGLV3, IGKV1, IGKV2, IGKV2D, IGKV3 o IGKV3D o un alelo de los mismos.

Tabla 7. Alineación de secuencias de codificación de cadena pesada de un dominio variable de clones hermanos 1443 316 a 1443 C16 y 1496 C09. Secuencias de Kabat CDR para los clones hermanos PG16 están destacadas en cajas.

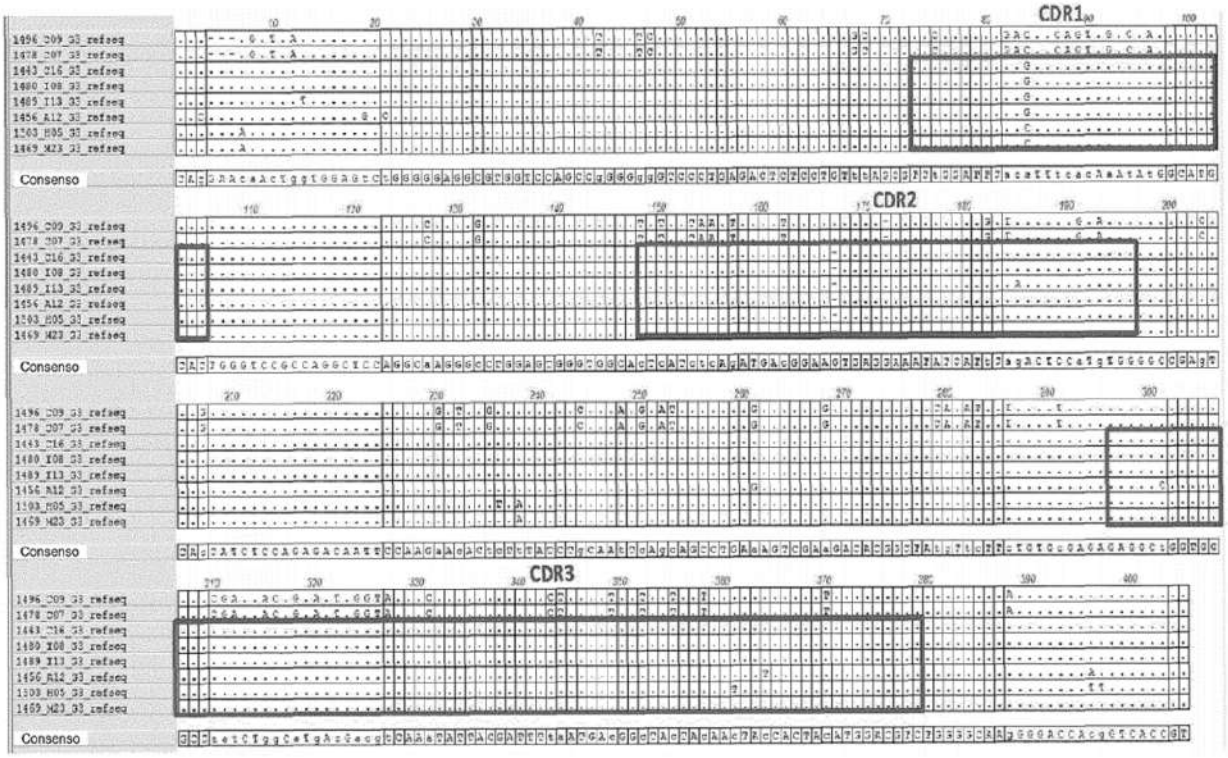


Tabla 8. Alineación de secuencias de codificación de cadena ligera de un dominio variable de clones hermanos 1443 C16 a 1443 C16 y 1496 C09. Secuencias de Kabat CDR para los clones hermanos PG16 están destacadas en cajas.

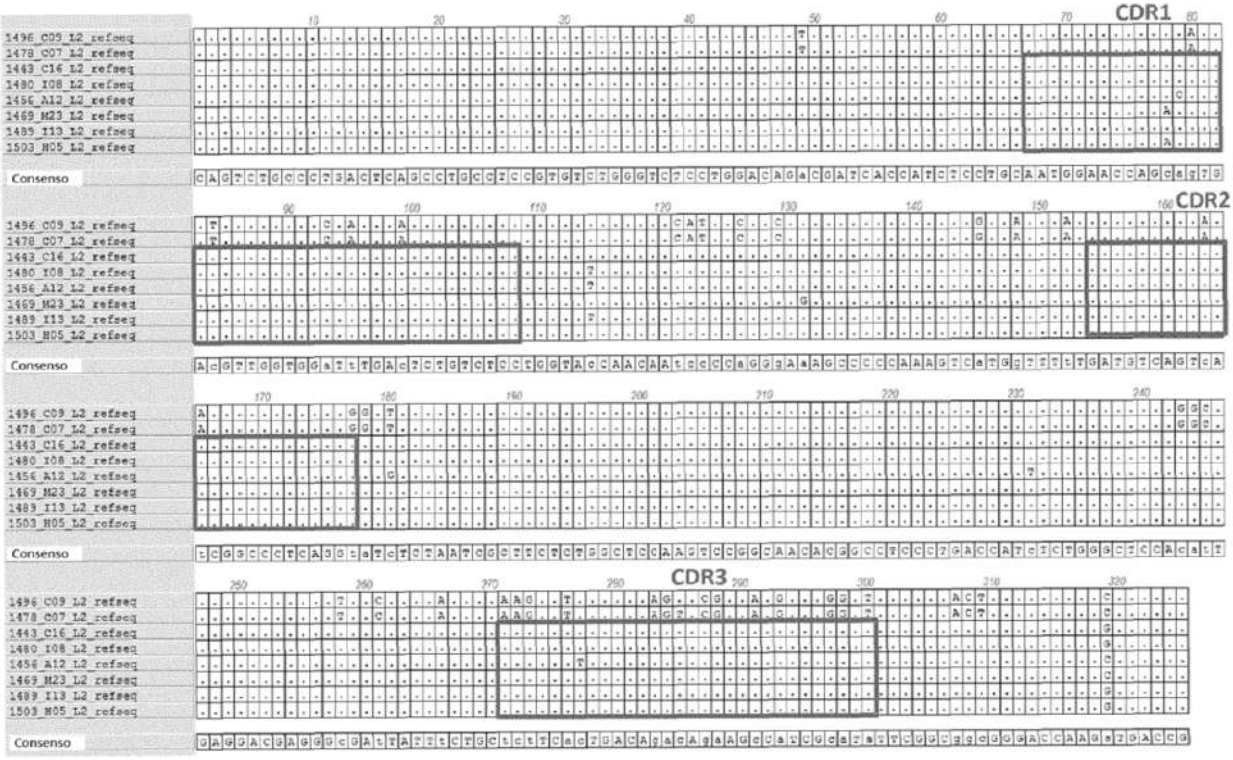


Tabla 9. Alineación de secuencias de proteína de cadena pesada de un dominio variable de clones hermanos 1443 C16 a 1443 C16 y 1496 C09. Secuencias de Kabat CDR para los clones hermanos PG16 están destacadas en cajas.

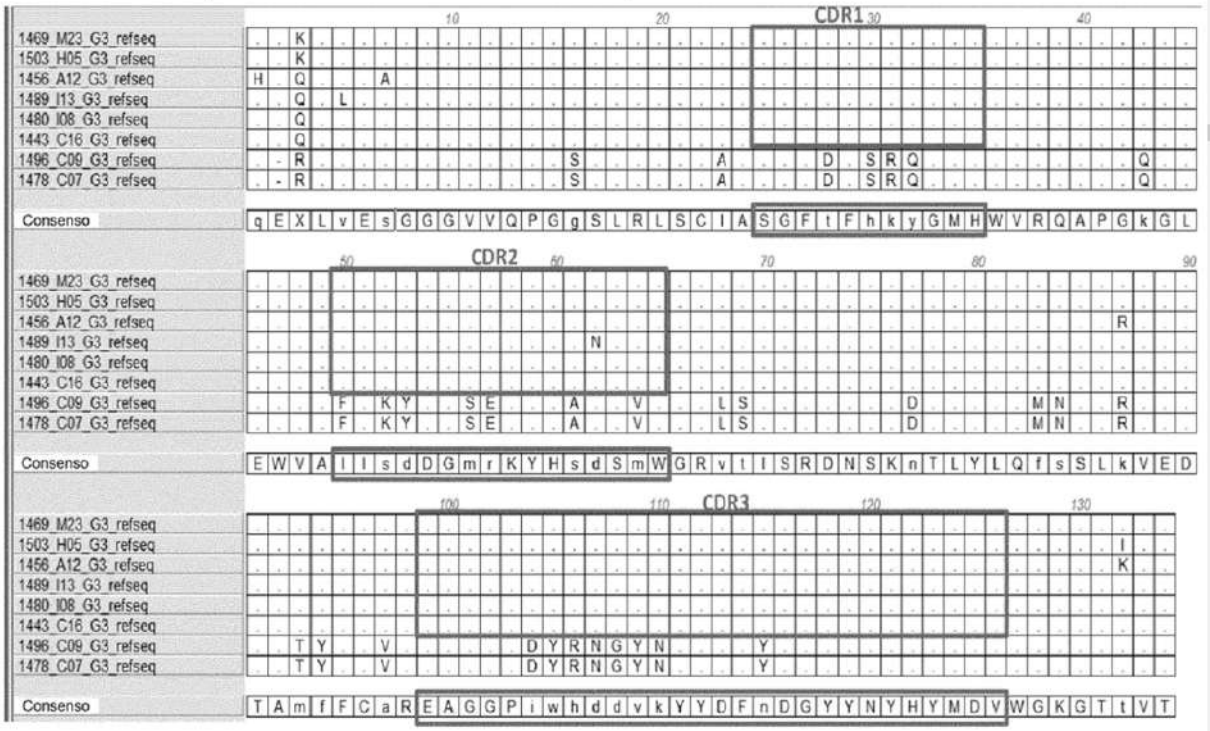


Tabla 10. Alineación de secuencias de proteína de cadena ligera de un dominio variable de clones hermanos 1443 C16 a 1443 C16 y 1496 C09. Secuencias de Kabat CDR para los clones hermanos PG16 están destacadas en cajas.

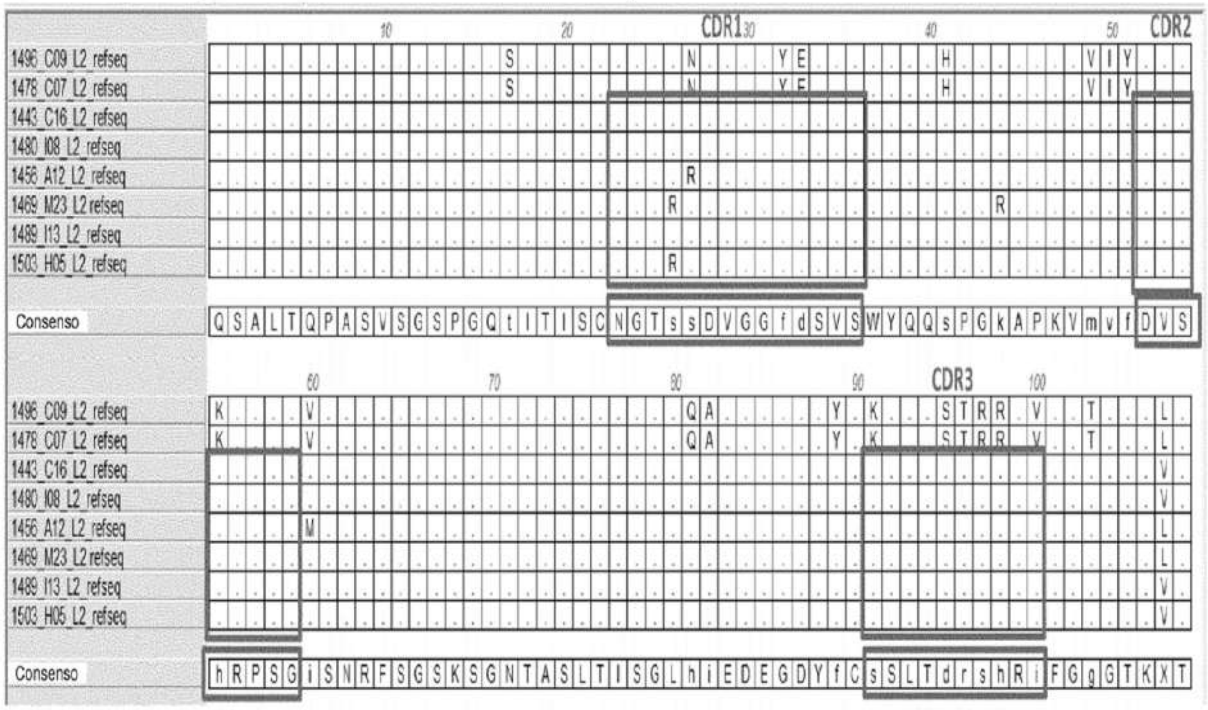


Tabla 11. Secuencias de nucleótidos de consenso de CDR de Kabat de cadenas pesadas de clones hermanos 1443 PG16.

CDR1 (kabat):	
1443 C16	AAATATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 68)
1469 M23	AAATATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 68)
1456 A12	AAATATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 68)
1503 H05	AAATATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 68)
1489113	AAATATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 68)
1480108	AAATATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 68)
Consenso	AAATATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 68)
CDR1 (chothia):	
1443 C16	TCTGGATTCACGTTTCACAAA (SEQ ID NO: 69)
1469 M23	TCTGGATTCACCTTTCACAAA (SEQ ID NO: 70)
1456 A12	TCTGGATTCACGTTTCACAAA (SEQ ID NO: 69)
1503 H05	TCTGGATTCACCTTTCACAAA (SEQ ID NO: 70)
1489 I13	TCTGGATTCACGTTTCACAAA (SEQ ID NO: 69)
1480 I08	TCTGGATTCACGTTTCACAAA (SEQ ID NO: 69)
Consenso*	TCTGGATTCACXTTTCACAAA (SEQ ID NO: 71)
Variación1	TCTGGATTCACGTTTCACAAA (SEQ ID NO: 69)
Variación2	TCTGGATTCACCTTTCACAAA (SEQ ID NO: 70)
* En donde X es C o G.	
CDR2:	
1443 C16	CTCATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCAGACTCCATGTG
	GGGC (SEQ ID NO: 72)
1469 M23	CTCATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCAGACTCCATGTG
	GGGC (SEQ ID NO: 72)

(continuación)

1456 A12	CTCATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCAGACTCCATGTG
	GGGC (SEQ ID NO: 72)
1503 H05	CTCATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCAGACTCCATGTG
	GGGC (SEQ ID NO: 72)
1489113	CTCATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCAAACTCCATGTG
	GGGC (SEQ ID NO: 73)
1480108	CTCATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCAGACTCCATGTG
	GGGC (SEQ ID NO: 72)
Consenso*	CTCATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCAXACTCCATGTG
	GGGC (SEQ ID NO: 74)
Variación1	CTCATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCAGACTCCATGTG
	GGGC (SEQ ID NO: 72)
Variación2	CTCATCTCAGATGACGGAATGAGGAAATATCATTCAAACTCCATGTG
	GGGC (SEQ ID NO: 73)
* En donde X es A o G.	
	CDR3:
	1443 C16 (SEQ ID NO: 75)
	GAGGCTGGTGGGCCAATCTGGCATGACGACGTCAAATATTACGATTTTAATGACG GCTACTACAACTACCACTACATGGACGTC
	1469 M23 (SEQ ID NO: 75)
	GAGGCTGGTGGGCCAATCTGGCATGACGACGTCAAATATTACGATTTTAATGACG GCTACTACAACTACCACTACATGGACGTC
	1456 A12 (SEQ ID NO: 77)
	GAGGCCGGTGGGCCAATCTGGCATGACGACGTCAAATATTACGATTTTAATGACG GCTACTACAACTATCACTACATGGACGTC
	1503 H05 (SEQ ID NO:79)
	GAGGCTGGTGGGCCAATCTGGCATGACGACGTCAAATATTACGATTTTAATGACG GCTACTACAATTACCACTACATGGACGTC
	1489113 (SEQ ID NO: 75)
	GAGGCTGGTGGGCCAATCTGGCATGACGACGTCAAATATTACGATTTTAATGACG GCTACTACAACTACCACTACATGGACGTC
	1480108 (SEQ ID NO: 75)
	GAGGCTGGTGGGCCAATCTGGCATGACGACGTCAAATATTACGATTTTAATGACG GCTACTACAACTACCACTACATGGACGTC
	Consenso (SEQ ID NO: 76)
	GAGGCXGGTGGGCCAATCTGGCATGACGACGTCAAATATTACGATTTTAATGACG GCTACTACAACTATCACTACATGGACGTC
	Variation1 (SEQ ID NO: 78)
	GAGGCGGGTGGGCCAATCTGGCATGACGACGTCAAATATTACGATTTTAATGACG GCTACTACAACTATCACTACATGGACGTC
	Variation2 (SEQ ID NO: 77)
	GAGGCCGGTGGGCCAATCTGGCATGACGACGTCAAATATTACGATTTTAATGACG GCTACTACAACTATCACTACATGGACGTC
	* En donde X es T, C o G.

Tabla 12. Secuencias de nucleótidos de consenso de CDR de Kabat de cadenas ligeras de clones hermanos 1443 PG16.

CDR1:	
1443 C16	AATGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGATTTGACTCTGTCTCC (SEQ ID NO: 80)
1469 M23	AATGGAACCAGAAGTGACGTTGGTGGATTTGACTCTGTCTCC (SEQ ID NO: 82)
1456 A12	AATGGAACCAGCCGTGACGTTGGTGGATTTGACTCTGTCTCC (SEQ ID NO: 83)
1503 H05	AATGGAACCAGAAGTGACGTTGGTGGATTTGACTCTGTCTCC (SEQ ID NO: 82)
1489113	AATGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGATTTGACTCTGTCTCC (SEQ ID NO: 80)
1480108	AATGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGATTTGACTCTGTCTCC (SEQ ID NO: 80)
Consenso*	AATGGAACCAGX_1X_2GTGACGTTGGTGGATTTGACTCTGTCTCC (SEQ ID NO: 81)

(continuación)

Variación1	AATGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGATTTGACTCTGTCTCC (SEQ ID NO: 80)
Variación2	AATGGAACCAGAAGTGACGTTGGTGGATTTGACTCTGTCTCC (SEQ ID NO: 82)
Variación2	AATGGAACCAGCCGTGACGTTGGTGGATTTGACTCTGTCTCC (SEQ ID NO: 83)
* En donde X_1 es C o A. En donde X_2 es C o A.	
CDR2:	
1443 C16	GATGTCAGTCATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 84)
1469 M23	GATGTCAGTCATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 84)
1456 A12	GATGTCAGTCATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 84)
1503 H05	GATGTCAGTCATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 84)
1489113	GATGTCAGTCATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 84)
1480108	GATGTCAGTCATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 84)
Consenso	GATGTCAGTCATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 84)
CDR3:	
1443 C16	TCTTCACTGACAGACAGAAGCCATCGCATA (SEQ ID NO: 85)
1469 M23	TCTTCACTGACAGACAGAAGCCATCGCATA (SEQ ID NO: 85)
1456 A12	TCTTCATTGACAGACAGAAGCCATCGCATA (SEQ ID NO: 86)
1503 H05	TCTTCACTGACAGACAGAAGCCATCGCATA (SEQ ID NO: 85)
1489113	TCTTCACTGACAGACAGAAGCCATCGCATA (SEQ ID NO: 85)
1480108	TCTTCACTGACAGACAGAAGCCATCGCATA (SEQ ID NO: 85)
Consenso*	TCTTCAXTGACAGACAGAAGCCATCGCATA (SEQ ID NO: 87)
Variación1	TCTTCACTGACAGACAGAAGCCATCGCATA (SEQ ID NO: 85)
Variación2	TCTTCATTGACAGACAGAAGCCATCGCATA (SEQ ID NO: 86)
** En donde X_1 es C o T y en donde X_2 es C o T.	

Tabla 13. Secuencias de proteínas de consenso de CDR de Kabat CDRs de cadenas pesadas de clones hermanos 1443 PG16.

CDR1:	
1443 C16	KYGMH (SEQ ID NO: 88)
1469 M23	KYGMH (SEQ ID NO: 88)
1456 A12	KYGMH (SEQ ID NO: 88)
1503 H05	KYGMH (SEQ ID NO: 88)
1489113	KYGMH (SEQ ID NO: 88)
1480108	KYGMH (SEQ ID NO: 88)
Consenso	KYGMH (SEQ ID NO: 88)
CDR2:	
1443 C16	LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89)
1469 M23	LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89)
1456 A12	LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89)
1503 H05	LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89)
1489113	LISDDGMRKYHSNSMWG (SEQ ID NO: 98)
1480108	LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89)
Consenso*	LISDDGMRKYHSXSMWG (SEQ ID NO: 91)
Variación1	LISDDGMRKYHSDSMWG (SEQ ID NO: 89)
Variación2	LISDDGMRKYHSNSMWG (SEQ ID NO: 98)
**En donde cualquier D X es D o N, o en donde X es un aminoácido con propiedades físicas similares a o N.	
CDR3:	
1443 C16	EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)
1469 M23	EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)
1456 A12	EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)
1503 H05	EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)
1489113	EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)
1480108	EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)

(continuación)

Consenso	EAGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 6)

Tabla 14. Secuencias de proteínas de consenso de CDR de Kabat CDRs de cadenas ligeras de clones hermanos de 1443 PG16.

CDR1:	
1443 C16	NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97)
1469 M23	NGTRSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 92)
1456 A12	NGTSRDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 93)
1503 H05	NGTRSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 92)
1489113	NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97)
1480108	NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97)
Consenso*	NGT**X** $_1$ **X** $_2$DVGGFDSVS (SEQ ID NO: 94)
Variación1	NGTSSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 97)
Variación2	NGTRSDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 92)
Variación3	NGTSRDVGGFDSVS (SEQ ID NO: 93)
* En donde cualquier S propiedades X_1 es S o R, o en donde X_1 es un aminoácido con propiedades físicas similares a o R. En donde X_2 es S o R, o en donde X_2 es un aminoácido con física similar a cualquiera de S o R.	
CDR2:	
1443 C16	DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
1469 M23	DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
1456 A12	DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
1503 H05	DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
1489113	DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
1408 I08	DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
Consenso	DVSHRPS (SEQ ID NO: 95)
CDR3:	
1443 C16	SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)
1469 M23	SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)
1456 A12	SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)
1503 H05	SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)
1489113	SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)
1480108	SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)
Consenso	SSLTDRSHRI (SEQ ID NO: 41)

Los anticuerpos monoclonales y recombinantes son particularmente útiles en la identificación y purificación de los polipéptidos individuales u otros antígenos contra los que se dirigen. Los anticuerpos de la aplicación tienen una utilidad adicional, ya que pueden emplearse como reactivos en inmunoensayos, radioinmunoensayos (RIA) o ensayos inmunosorbentes ligados a enzimas (ELISA). En estas aplicaciones, los anticuerpos pueden marcarse con un reactivo detectable analíticamente, como un radioisótopo, una molécula fluorescente o una enzima. Los anticuerpos también pueden usarse para la identificación y caracterización molecular (mapeo de epítopos) de antígenos.

Como se mencionó anteriormente, los anticuerpos de la aplicación pueden usarse para mapear los epítopos a los que se unen. Los solicitantes han descubierto que los anticuerpos 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489_I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT- 121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869_K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157), y/o 6881_N05 (PGT-158) neutralizan el VIH. Aunque el solicitante no desea estar sujeto a esta teoría, se postula que los anticuerpos 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489_I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-

123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT-127), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT-130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C2 3 (PGT-157), y/o 6881_N05 (PGT-158) se unen a uno o más epítopos conformacionales formados por proteínas codificadas por VIH1. Sin embargo, la presente invención está dirigida específicamente al anticuerpo monoclonal anti-VIH humano 4876_M06 (PGT-134) que tiene una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 435 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 440.

La actividad de neutralización de los anticuerpos monoclonales humanos se probó frente a las cepas de VIH-1 SF162 y JR-CSF. Las cepas de VIH-1 SF162 y JR-CSF pertenecen ambas al clado B de VIH. Cada anticuerpo monoclonal clonal se cribó en cuanto a actividad de neutralización y anti-gp120, anti-gp41 e IgG total en ELISA cuantitativo. Para los anticuerpos monoclonales 1456_P20, 1495_C14 y 1460_G14 se detectó unión específica de antígeno anti-gp120. Se detectó actividad neutralizante contra SF162, pero no contra JR-CSF para 1456_P20 (PG20), 1495_C14 (PGC14) y 1460_G14 (PGG14). Para las dos preparaciones de anticuerpos monoclonales que no mostraron unión a gp120 en el ensayo ELISA, 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9), se determinó la presencia de grandes cantidades de IgG humana en el ensayo. Sin embargo, 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) mostraron actividad neutralizante frente a la cepa JR-CSF del VIH-1, pero no frente a la cepa SF162. También se descubrió que 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) carecían de actividad de unión a gp41 en el ensayo ELISA.

Los epítopos reconocidos por estos anticuerpos pueden tener varios usos. Los epítopos y mimotopos en forma purificada o sintética se pueden usar para aumentar las respuestas inmunitarias (es decir, como una vacuna, o para la producción de anticuerpos para otros usos) o para examinar el suero del paciente en busca de anticuerpos que inmunorreaccionan con los epítopos o mimotopos. Preferiblemente, dicho epítopo o mimotopo, o antígeno que comprende dicho epítopo o mimotopo se usa como una vacuna para elevar una respuesta inmune. Los anticuerpos de la aplicación también pueden usarse en un método para controlar la calidad de las vacunas, en particular para verificar que el antígeno en una vacuna contenga el epítopo inmunogénico correcto en la conformación correcta.

Los epítopos también pueden ser útiles en la detección de ligandos que se unen a dichos epítopos. Tales ligandos bloquean preferiblemente los epítopos y por lo tanto previenen la infección. Se pueden usar técnicas estándar de biología molecular para preparar secuencias de ADN que codifican los anticuerpos o fragmentos de los anticuerpos de la presente solicitud. Las secuencias de ADN deseadas pueden sintetizarse completamente o en parte usando técnicas de síntesis de oligonucleótidos. Las técnicas de mutagénesis dirigida al sitio y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se pueden usar según corresponda.

Se puede usar cualquier sistema de célula huésped/vector adecuado para la expresión de las secuencias de ADN que codifican las moléculas de anticuerpo de la presente solicitud o fragmentos de las mismas. Las bacterias, por ejemplo, E. coli, y otros sistemas microbianos pueden usarse, en parte, para la expresión de fragmentos de anticuerpos tales como fragmentos Fab y $F(ab')_2$, y especialmente fragmentos Fv y fragmentos de anticuerpos de cadena sencilla, por ejemplo, cadena Fvs. Los sistemas de expresión de células huésped eucariotas, por ejemplo mamíferos, pueden usarse para la producción de moléculas de anticuerpos más grandes, incluidas moléculas de anticuerpos completas. Las células huésped de mamífero adecuadas incluyen células CHO, HEK293T, PER.C6, mieloma o hibridoma.

La presente solicitud también proporciona un proceso para la producción de una molécula de anticuerpo de acuerdo con la presente solicitud que comprende cultivar una célula huésped que comprende un vector de la presente aplicación en condiciones adecuadas para conducir a la expresión de proteína a partir de ADN que codifica la molécula de anticuerpo de la presente solicitud, y aislando la molécula de anticuerpo. La molécula de anticuerpo puede comprender solo un polipéptido de cadena pesada o ligera, en cuyo caso solo se necesita usar una secuencia codificante de polipéptido de cadena pesada o ligera para transfectar las células huésped. Para la producción de productos que comprenden cadenas pesadas y ligeras, la línea celular puede transfectarse con dos vectores, un primer vector que codifica un polipéptido de cadena ligera y un segundo vector que codifica un polipéptido de cadena pesada. Alternativamente, se puede usar un vector único*, el* vector incluye secuencias que codifican polipéptidos de cadena ligera y cadena pesada.

Alternativamente, los anticuerpos de acuerdo con la aplicación pueden producirse i) expresando una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la aplicación en una célula, y ii) aislando el producto de anticuerpo expresado. Además, el método puede incluir iii) purificar el anticuerpo. Las células B transformadas se seleccionan para aquellos que producen anticuerpos de la especificidad de antígeno deseada, y los clones de células B individuales se pueden producir a partir de las células positivas. La etapa de selección puede llevarse a cabo mediante ELISA, mediante tinción de tejidos o células (incluidas las células transfectadas), un ensayo de neutralización o uno de varios otros métodos conocidos en la técnica para identificar la especificidad de antígeno deseada. El ensayo puede seleccionar sobre la base del reconocimiento de antígeno simple, o puede seleccionar sobre la base de una función

deseada, por ejemplo, para seleccionar anticuerpos neutralizantes en lugar de solo anticuerpos de unión a antígeno, para seleccionar anticuerpos que pueden cambiar las características de las células diana, como sus cascadas de señalización, su forma, su tasa de crecimiento, su capacidad de influir en otras células, su respuesta a la influencia de otras células o de otros reactivos o por un cambio en las condiciones, su estado de diferenciación, etc.

El paso de clonación para separar los clones individuales de la mezcla de células positivas se pueden llevar a cabo utilizando dilución limitante, micromanipulación, deposición de células individuales por clasificación celular u otro método conocido en la técnica. Preferiblemente, la clonación se lleva a cabo usando dilución limitante.

Los clones de células B inmortalizados de la aplicación pueden usarse de diversas maneras, por ejemplo, como fuente de anticuerpos monoclonales, como fuente de ácido nucleico (ADN o ARNm) que codifica un anticuerpo monoclonal de interés, para investigación, etc.

A menos que se defina lo contrario, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente solicitud tendrán los significados que comúnmente entienden los expertos en la materia. Además, a menos que el contexto requiera lo contrario, los términos singulares incluirán pluralidades y los términos plurales incluirán el singular. En general, las nomenclaturas utilizadas en relación con el cultivo de células y tejidos, la biología molecular y la química e hibridación de proteínas y oligo- o polinucleótidos y técnicas de cultivo descritas en el presente documento son las bien conocidas y comúnmente utilizadas en la técnica. Se utilizan técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos y cultivo y transformación de tejidos (p. ej., electroporación, lipofección). Las reacciones enzimáticas y las técnicas de purificación se realizan de acuerdo con las especificaciones del fabricante o como se logra comúnmente en la técnica o como se describe en este documento. La práctica de la presente solicitud empleará, a menos que se indique específicamente lo contrario, métodos convencionales de virología, inmunología, microbiología, biología molecular y técnicas de ADN recombinante dentro de la habilidad de la técnica, muchos de los cuales se describen a continuación con fines ilustrativos. Dichas técnicas se explican completamente en la literatura. Ver, por ejemplo, Sambrook, et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2ª Edición, 1989); Maniatis y col. Molecular Cloning: A Laboratory Manual (1982); DNA Cloning: A Practical Approach, vol. I y II (D. Glover, ed.); Oligonucleotide Synthesis (N. Gait, ed., 1984); Nucleic Acid Hybridization (B. Hames & S. Higgins, eds., 1985); Transcription and Translation (B. Hames & S. Higgins, eds., 1984); Animal Cell Culture (R. Freshney, ed., 1986); Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning (1984). Las nomenclaturas utilizadas en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de química analítica, química orgánica sintética y química medicinal y farmacéutica descritas en el presente documento son las bien conocidas y comúnmente utilizadas en la técnica. Las técnicas estándar se utilizan para síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación y administración, y tratamiento de pacientes.

Las siguientes definiciones son útiles para comprender la presente solicitud: el término "anticuerpo" (Ab) como se usa en el presente documento incluye anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos) y fragmentos de anticuerpos, siempre que exhiben la actividad biológica deseada. El término "inmunoglobulina" (Ig) se usa indistintamente con "anticuerpo" en el presente documento.

Un "anticuerpo neutralizante" puede inhibir la entrada del virus VIH-1, por ejemplo SF162 y/o JR-CSF con un índice de neutralización> 1,5 o> 2,0. (Kostrikis LG et al. J Virol. 1996; 70 (1): 445-458.) Por "anticuerpos neutralizadores amplios y potentes" se entiende anticuerpos que neutralizan más de una especie de virus VIH-1 (de diversos clados y diferentes cepas dentro de un clado) en un ensayo de neutralización. Un anticuerpo neutralizante amplio puede neutralizar al menos 2,3,4, 5, 6, 7, 8, 9 o más cepas diferentes de VIH-1, las cepas que pertenecen al mismo o diferentes clados. Un anticuerpo neutralizante amplio puede neutralizar múltiples especies de VIH-1 que pertenecen a al menos 2,3,4, 5 o 6 clados diferentes. La concentración inhibitoria del anticuerpo monoclonal puede ser inferior a aproximadamente 25 mg/ml para neutralizar aproximadamente el 50% del virus de entrada en el ensayo de neutralización.

Un "anticuerpo aislado" es uno que se ha separado y/o recuperado de un componente de su entorno natural. Los componentes contaminantes de su entorno natural son materiales que interferirían con los usos diagnósticos o terapéuticos del anticuerpo, y pueden incluir enzimas, hormonas y otros solutos proteicos o no proteicos. En un aspecto, el anticuerpo se purifica: (1) a más del 95% en peso de anticuerpo según lo determinado por el método de Lowry, y lo más preferiblemente más del 99% en peso; (2) en un grado suficiente para obtener al menos 15 residuos de secuencia de aminoácidos N-terminales o interna mediante el uso de un secuenciador de copa giratoria; o (3) a la homogeneidad por SDS-PAGE en condiciones reductoras o no reductoras usando azul Coomassie o, preferiblemente, tinción de plata. El anticuerpo aislado incluye el anticuerpo *in situ* dentro de las células recombinantes ya que al menos un componente del entorno natural del anticuerpo no estará presente. Normalmente, sin embargo, el anticuerpo aislado se preparará por al menos una etapa de purificación.

La unidad básica de anticuerpos de cuatro cadenas es una glucoproteína heterotetramérica compuesta por dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas. Un anticuerpo IgM consta de 5 unidades heterotetraméricas básicas junto con un polipéptido adicional llamado cadena J, y por lo tanto contiene 10 sitios de

unión a antígeno, mientras que los anticuerpos IgA secretados pueden polimerizarse para forman conjuntos polivalentes que comprenden 2-5 de las unidades básicas de 4 cadenas junto con la cadena J. En el caso de las IgG, la unidad de 4 cadenas generalmente es de aproximadamente 150.000 daltons. Cada cadena L está unida a una cadena H por un enlace disulfuro covalente, mientras que las dos cadenas H están unidas entre sí por uno o más enlaces disulfuro dependiendo del isotipo de la cadena H. Cada cadena H y L también tiene puentes disulfuro intracadena regularmente espaciados. Cada cadena H tiene en el extremo N-terminal, una región variable (V_H) seguido de tres dominios constantes (C_H) para cada uno de las cadenas α y γ y cuatro dominios C_H para isotipos μ y ε. Cada cadena L tiene en el extremo N, una región variable (V_L) seguida de un dominio constante (C_L) en su otro extremo. El V_L está alineado con el V_H y el C_L está alineado con el primer dominio constante de la cadena pesada (C_H1). Se cree que los residuos de aminoácidos particulares forman una interfaz entre las regiones variables de la cadena ligera y la cadena pesada. El emparejamiento de un V_H y V_L juntos forma un único sitio de unión a antígeno. Para la estructura y las propiedades de las diferentes clases de anticuerpos, véase, por ejemplo, Basic and Clinical Immunology, 8ª edición, Daniel P. Stites, Abba I. Terr y Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, Conn., 1994, página 71, y Capítulo 6.

La cadena L de cualquier especie de vertebrado puede asignarse a uno de dos tipos claramente distintos, llamados kappa (κ) y lambda (λ), basados en las secuencias de aminoácidos de sus dominios constantes (C_L). Dependiendo de la secuencia de aminoácidos del dominio constante de sus cadenas pesadas (C_H), las inmunoglobulinas pueden asignarse a diferentes clases o isotipos. Hay cinco clases de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM, que tienen cadenas pesadas designadas alfa (α), delta (δ, epsilon (ε), gamma (γ) y mu (μ, respectivamente. Las clases γ y α se dividen además en subclases sobre la base de diferencias relativamente menores en la secuencia y función de CH, por ejemplo, los humanos expresan las siguientes subclases: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2.

El término "variable" se refiere al hecho de que ciertos segmentos de los dominios V difieren ampliamente en la secuencia entre los anticuerpos. El dominio V media la unión del antígeno y define la especificidad de un anticuerpo particular para su antígeno particular. Sin embargo, la variabilidad no se distribuye uniformemente a través de la extensión de aminoácido 110 de las regiones variables. En cambio, las regiones V consisten en tramos relativamente invariables llamados regiones marco (FR) de 15-30 aminoácidos separados por regiones más cortas de extrema variabilidad llamadas "regiones hipervariables" que tienen cada una de 9-12 aminoácidos de longitud. Las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras nativas comprenden cada una cuatro FR, adoptando en gran medida una configuración de hoja β, conectada por tres regiones hipervariables, que forman bucles que se conectan y, en algunos casos, forman parte de la estructura de la hoja β. Las regiones hipervariables en cada cadena se mantienen juntas en estrecha proximidad por las FR y, con las regiones hipervariables de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión a antígeno de los anticuerpos (ver Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md (1991)). Los dominios constantes no están involucrados directamente en la unión de un anticuerpo a un antígeno, pero exhiben varias funciones efectoras, como la participación del anticuerpo en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

El término "región hipervariable" cuando se usa en el presente documento se refiere a los residuos de aminoácidos de un anticuerpo que son responsables de la unión al antígeno. La región hipervariable generalmente comprende residuos de aminoácidos de una "región determinante de complementariedad" o "CDR" (por ejemplo, alrededor de los residuos 24-34 (L1), 50-56 (L2) y 89-97 (L3) en la V_L, y alrededor de 31-35 (HI), 50-65 (H2) y 95-102 (H3) en el V_H cuando se numeran de acuerdo con el sistema de numeración de Kabat; Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md (1991)); y/o aquellos residuos de un "bucle hipervariable" (p. ej., residuos 24-34 (L1), 50-56 (L2) y 89-97 (L3) en el V_L, y 26-32 (HI), 52 -56 (H2) y 95-101 (H_3) en el V_H cuando se numeran de acuerdo con el sistema de numeración Chothia; Chothia y Lesk, J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987)); y/o aquellos residuos de un "bucle hipervariable"/CDR (*p. ej.,* residuos 27-38 (L1), 56-65 (L2) y 105-120 (L3) en V_L y 27-38 (HI), 56-65 (H2) y 105-120 (H_3) en el V_H cuando se numeran de acuerdo con el sistema de numeración IMGT; Lefranc, MP et al. Nucl. Acids Res. 27: 209-212 (1999), Ruiz, M. y col., Nucl. Acids Res. 28: 219-221 (2000)). Opcionalmente, el anticuerpo tiene inserciones simétricas en uno o más de los siguientes puntos 28, 36 (L1), 63, 74-75 (L2) y 123 (L3) en la V_L, y 28, 36 (HI), 63, 74 -75 (H2) y 123 (H3) en el V_H cuando se numera de acuerdo con AHo; Honneger, A. y Plunkthun, AJ Mol. Biol. 309: 657-670 (2001)).

Por "residuo de ácido nucleico de línea germinal" se entiende el residuo de ácido nucleico que se produce naturalmente en un gen de línea germinal que codifica una región constante o variable. El "gen de la línea germinal" es el ADN que se encuentra en una célula germinal (*es decir,* una célula destinada a convertirse en un óvulo o en el esperma). Una "mutación de la línea germinal" se refiere a un cambio heredable en un ADN particular que se ha producido en una célula germinal o en el cigoto en la etapa unicelular, y cuando se transmite a la descendencia, dicha mutación se incorpora en cada célula del cuerpo. Una mutación de la línea germinal contrasta con una mutación somática que se adquiere en una sola célula del cuerpo. En algunos casos, los nucleótidos en una secuencia de ADN de la línea germinal que codifica para una región variable están mutados (es decir, una mutación somática) y se sustituyen con un nucleótido diferente.

El término "anticuerpo monoclonal", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo

obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones naturales que pueden estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos y se dirigen contra un único sitio antigénico. Además, en contraste con las preparaciones de anticuerpos policlonales que incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítopos), cada anticuerpo monoclonal se dirige contra un único determinante en el antígeno. Además de su especificidad, los anticuerpos monoclonales son ventajosos porque pueden sintetizarse sin contaminar por otros anticuerpos. El modificador "monoclonal" no debe interpretarse como que requiere la producción del anticuerpo por ningún método particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales útiles en la presente solicitud pueden prepararse mediante la metodología de hibridoma descrita por primera vez por Kohler et al., Nature, 256: 495 (1975), o pueden prepararse usando métodos de ADN recombinante en animales o plantas bacterianos, eucariotas células (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Núm. 4,816,567). Los "anticuerpos monoclonales" también pueden aislarse de bibliotecas de anticuerpos de fago usando las técnicas descritas en Clackson et al., Nature, 352: 624-628 (1991) y Marks et al., J. Mol. Biol., 222: 581-597 (1991), por ejemplo.

En algunos aspectos, se usa el método alternativo de inmortalización de EBV descrito en WO2004/076677. Usando este método, las células B que producen el anticuerpo de la aplicación pueden transformarse con EBV en presencia de un activador policlonal de células B. La transformación con EBV es una técnica estándar y puede adaptarse fácilmente para incluir activadores policlonales de células B. Se pueden agregar estimulantes adicionales del crecimiento celular y la diferenciación durante la etapa de transformación para mejorar aún más la eficiencia. Estos estimulantes pueden ser citocinas como IL-2 e IL-15. En un aspecto particularmente preferido, se agrega IL-2 durante la etapa de inmortalización para mejorar aún más la eficacia de la inmortalización, pero su uso no es esencial.

Los anticuerpos monoclonales en el presente documento incluyen anticuerpos "quiméricos" en los que una porción de la cadena pesada y/o ligera es idéntica u homóloga a las secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie particular o que pertenecen a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de la(s) cadena(s) es idéntico u homólogo a las secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de otra especie o que pertenecen a otra clase o subclase de anticuerpos, así como a fragmentos de dichos anticuerpos, siempre que exhiban la actividad biológica deseada (ver Patente de Estados Unidos Nº 4,816,567 y Morrison y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 81: 6851-6855 (1984)). La presente solicitud proporciona secuencias de unión a antígeno de región variable derivadas de anticuerpos humanos. Por consiguiente, los anticuerpos quiméricos de interés principal en el presente documento incluyen anticuerpos que tienen una o más secuencias de unión a antígeno humano (por ejemplo, CDR) y que contienen una o más secuencias derivadas de un anticuerpo no humano, por ejemplo, una secuencia de región FR o C. Además, los anticuerpos quiméricos de interés principal en el presente documento incluyen aquellos que comprenden una secuencia de unión a antígeno de región variable humana de una clase o subclase de anticuerpo y otra secuencia, por ejemplo, secuencia de región FR o C, derivada de otra clase o subclase de anticuerpo. Los anticuerpos quiméricos de interés en el presente documento también incluyen aquellos que contienen secuencias de unión a antígeno de región variable relacionadas con los descritos en el presente documento o derivados de una especie diferente, tal como un primate no humano (por ejemplo, Old World Monkey, Ape, etc.). Los anticuerpos quiméricos también incluyen anticuerpos primatizados y humanizados.

Además, los anticuerpos quiméricos pueden comprender residuos que no se encuentran en el anticuerpo receptor o en el anticuerpo donador. Estas modificaciones se realizan para refinar aún más el rendimiento del anticuerpo. Para más detalles, ver Jones et al., Nature 321: 522-525 (1986); Riechmann y col., Nature 332: 323-329 (1988); y Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2: 593-596 (1992).

Un "anticuerpo humanizado" generalmente se considera un anticuerpo humano que tiene uno o más residuos de aminoácidos introducidos en él desde una fuente que no es humana. Estos residuos de aminoácidos no humanos a menudo se denominan residuos de "importación", que generalmente se toman de una región variable de "importación". La humanización se realiza tradicionalmente siguiendo el método de Winter y colaboradores (Jones et al., Nature, 321: 522-525 (1986); Reichmann et al., Nature, 332: 323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science, 239: 1534-1536 (1988)), sustituyendo las secuencias de región hipervariable importadas por las secuencias correspondientes de un anticuerpo humano. Por consiguiente, tales anticuerpos "humanizados" son anticuerpos quiméricos (patente de Estados Unidos Nº 4,816,567), en donde sustancialmente menos de una región variable humana intacta ha sido sustituida por la secuencia correspondiente de una especie no humana.

Un "anticuerpo humano" es un anticuerpo que contiene solo secuencias presentes en un anticuerpo producido naturalmente por un humano. Sin embargo, como se usa en el presente documento, los anticuerpos humanos pueden comprender residuos o modificaciones que no se encuentran en un anticuerpo humano natural, incluidas las modificaciones y secuencias variantes descritas en el presente documento. Estos se hacen típicamente para refinar o mejorar aún más el rendimiento del anticuerpo.

Un anticuerpo "intacto" es uno que comprende un sitio de unión a antígeno, así como un C_L y al menos dominios constantes de cadena pesada, C_H 1, C_H 2 y C_H 3. Los dominios constantes pueden ser dominios constantes de secuencia nativa (por ejemplo, dominios constantes de secuencia nativa humana) o una variante de secuencia de aminoácidos de los mismos. Preferiblemente, el anticuerpo intacto tiene una o más funciones efectoras.

Un "fragmento de anticuerpo" comprende una porción de un anticuerpo intacto, preferiblemente la región variable o de unión al antígeno del anticuerpo intacto. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpos incluyen fragmentos Fab, Fab', $F(ab')_2$ y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales (véase la Patente de Estados Unidos Nº 5,641,870; Zapata et al., Protein Eng. 8 (10): 1057-1062 [1995]); moléculas de anticuerpos de cadena sencilla; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos.

La frase "fragmento funcional o análogo" de un anticuerpo es un compuesto que tiene actividad biológica cualitativa en común con un anticuerpo de longitud completa. Por ejemplo, un fragmento funcional o análogo de un anticuerpo anti-IgE es uno que puede unirse a una inmunoglobulina IgE de tal manera que se evite o reduzca sustancialmente la capacidad de dicha molécula de tener la capacidad de unirse al receptor de alta afinidad, Fc□RI.

La digestión de anticuerpos con papaína produce dos fragmentos de unión a antígeno idénticos, llamados fragmentos "Fab", y un fragmento residual "Fc", una designación que refleja la capacidad de cristalizar fácilmente. El fragmento Fab consiste en una cadena L completa junto con el dominio de la región variable de la cadena H (V_H) y el primer dominio constante de una cadena pesada (C_H 1). Cada fragmento Fab es monovalente con respecto a la unión al antígeno, es decir, tiene un único sitio de unión al antígeno. El tratamiento con pepsina de un anticuerpo produce un solo fragmento $F(ab')_2$ grande que corresponde aproximadamente a dos fragmentos Fab unidos por disulfuro que tienen actividad de unión a antígeno divalente y todavía es capaz de reticular el antígeno. Los fragmentos Fab' difieren de los fragmentos Fab por tener pocos residuos adicionales en el extremo carboxi del dominio C_H1, incluyendo una o más cisteínas de la región de bisagra del anticuerpo. Fab'-SH es la designación en el presente documento para Fab' en donde los residuos de cisteína de los dominios constantes llevan un grupo tiol libre. Los fragmentos de anticuerpos $F(ab')_2$ originalmente se produjeron como pares de fragmentos Fab' que tienen cisteínas de bisagra entre ellos. También se conocen otros acoplamientos químicos de fragmentos de anticuerpos.

El fragmento "Fc" comprende las porciones carboxi-terminales de ambas cadenas H unidas por disulfuros. Las funciones efectoras de los anticuerpos están determinadas por secuencias en la región Fc, región que también es la parte reconocida por los receptores Fc (FcR) que se encuentran en ciertos tipos de células.

"Fv" es el fragmento de anticuerpo mínimo que contiene un sitio completo de reconocimiento y unión de antígeno. Este fragmento consiste en un dímero de un dominio de región variable de cadena pesada y ligera en asociación estrecha y no covalente. Del plegamiento de estos dos dominios emanan seis bucles hipervariables (tres bucles cada uno de la cadena H y L) que contribuyen los residuos de aminoácidos para la unión al antígeno y confieren especificidad de unión al antígeno al anticuerpo. Sin embargo, incluso una única región variable (o la mitad de un Fv que comprende solo tres CDR específicas para un antígeno) tiene la capacidad de reconocer y unirse al antígeno, aunque con una afinidad menor que el sitio de unión completo.

"Fv de cadena sencilla" también abreviado como "sFv" o "scFv" son fragmentos de anticuerpos que comprenden los dominios de anticuerpos V_H y V_L conectados en una cadena polipeptídica única. Preferiblemente, el polipéptido sFv comprende además un conector de polipéptido entre los dominios V_H y V_L que permite que sFv forme la estructura deseada para la unión al antígeno. Para una revisión de sFv, ver Pluckthun en The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg y Moore, editores, Springer-Verlag, Nueva York, págs. 269-315 (1994); Borrebaeck 1995, *infra.*

El término "diacuerpos" se refiere a pequeños fragmentos de anticuerpos preparados mediante la construcción de fragmentos sFv (véase el párrafo anterior) con ligadores cortos (aproximadamente 5-10 residuos) entre los dominios V_H y V_L de manera que el emparejamiento entre cadenas pero no dentro de la cadena de los dominios V se logra, dando como resultado un fragmento bivalente, es decir, un fragmento que tiene dos sitios de unión a antígeno. Los diacuerpos biespecíficos son heterodímeros de dos fragmentos sFv "cruzados" en los que los dominios V_H y V_L de los dos anticuerpos están presentes en diferentes cadenas de polipéptidos. Los diacuerpos se describen más completamente en, por ejemplo, EP 404,097; WO 93/11161; y Hollinger y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 90: 6444-6448 (1993).

Los anticuerpos de dominio (dAbs), que pueden producirse en forma completamente humana, son los fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno más pequeños conocidos, que varían de 11 kDa a 15 kDa. Los dAbs son las regiones variables robustas de las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas (VH y VL respectivamente). Están altamente expresados en cultivo de células microbianas, muestran propiedades biofísicas favorables, incluida la solubilidad y la estabilidad de la temperatura, y son muy adecuados para la selección y la maduración por afinidad mediante sistemas de selección in vitro como la presentación en fagos. Los dAbs son bioactivos como monómeros y, debido a su pequeño tamaño y estabilidad inherente, pueden formatearse en moléculas más grandes para crear fármacos con semividas séricas prolongadas u otras actividades farmacológicas. Se han descrito ejemplos de esta tecnología en el documento WO9425591 para anticuerpos derivados de la Ig de la cadena pesada de *Camelidae,* así como en el documento US20030130496 que describe el aislamiento de anticuerpos completamente humanos de dominio único a partir de bibliotecas de fagos.

Como se usa en este documento, un anticuerpo que "internaliza" es uno que es tomado por (es decir, entra en) la célula tras la unión a un antígeno sobre una célula de mamífero (por ejemplo, un polipéptido de superficie celular o receptor). El anticuerpo internalizante incluirá, por supuesto, fragmentos de anticuerpos, anticuerpos humanos o quiméricos y conjugados de anticuerpos. Para ciertas aplicaciones terapéuticas, se contempla la internalización *in vivo*. El número de moléculas de anticuerpos internalizadas será suficiente o adecuado para matar una célula o inhibir su crecimiento, especialmente una célula infectada. Dependiendo de la potencia del anticuerpo o del conjugado de anticuerpos, en algunos casos, la absorción de una sola molécula de anticuerpo en la célula es suficiente para matar la célula diana a la que se une el anticuerpo. Por ejemplo, ciertas toxinas son altamente potentes para matar de modo que la internalización de una molécula de la toxina conjugada con el anticuerpo es suficiente para matar la célula infectada.

Como se usa en el presente documento, se dice que un anticuerpo es "inmunoespecífico", "específico para" o "se une específicamente" a un antígeno si reacciona a un nivel detectable con el antígeno, preferiblemente con una constante de afinidad, K_a, de mayor o igual a aproximadamente 10^4 M^{-1}, o mayor o igual a aproximadamente 10^5 M^{-1}, mayor o igual a aproximadamente 10^6 M^{-1}, mayor o igual a aproximadamente 10^7 M^{-1}, o mayor o igual que 10^8 M^{-1}. La afinidad de un anticuerpo por su antígeno afín también se expresa comúnmente como una constante de disociación K_D, y en ciertos aspectos, el anticuerpo VIH1 se une específicamente a un polipéptido VIH1 si se une con una K_D menor o igual a 10^{-4} M, menor o igual a aproximadamente 10^{-5} M, menor o igual a aproximadamente 10^{-6} M, menor o igual a 10^{-7} M, o menor o igual a 10^{-8} M. Las afinidades de los anticuerpos se pueden determinar fácilmente utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, las descritas por Scatchard et al. (Ann. NY Acad. Sci. EE.UU. 51: 660 (1949)).

Las propiedades de unión de un anticuerpo a antígenos, células o tejidos del mismo generalmente pueden determinarse y evaluarse usando métodos de inmunodetección que incluyen, por ejemplo, ensayos basados en inmunofluorescencia, tales como inmunohistoquímica (IHC) y/o clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS).

Un anticuerpo que tiene una "característica biológica" de un anticuerpo designado es uno que posee una o más de las características biológicas de ese anticuerpo que lo distinguen de otros anticuerpos. Por ejemplo, en ciertos aspectos, un anticuerpo con una característica biológica de un anticuerpo designado se unirá al mismo epítopo que el unido por el anticuerpo designado y/o tiene una función efectora común como el anticuerpo designado.

El término anticuerpo "antagonista" se usa en el sentido más amplio e incluye un anticuerpo que bloquea, inhibe o neutraliza parcial o totalmente la actividad biológica de un epítopo, polipéptido o célula que se une específicamente. Los métodos para identificar anticuerpos antagonistas pueden comprender poner en contacto un polipéptido o célula específicamente unida por un anticuerpo antagonista candidato con el anticuerpo antagonista candidato y medir un cambio detectable en una o más actividades biológicas normalmente asociadas con el polipéptido o la célula.

Un "anticuerpo que inhibe el crecimiento de células infectadas" o un anticuerpo "inhibidor del crecimiento" es aquel que se une y da como resultado una inhibición medible del crecimiento de células infectadas que expresan o son capaces de expresar un epítopo de VIH1 unido por un anticuerpo. Los anticuerpos inhibidores del crecimiento preferidos inhiben el crecimiento de las células infectadas en más del 20%, preferiblemente de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 50%, e incluso más preferiblemente, en más del 50% (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 100%) en comparación con el control apropiado, el control típicamente es células infectadas no tratadas con el anticuerpo que se está probando. La inhibición del crecimiento se puede medir a una concentración de anticuerpo de aproximadamente 0,1 a 30 µg/ml o aproximadamente 0,5 nM a 200 nM en cultivo celular, donde la inhibición del crecimiento se determina 1-10 días después de la exposición de las células infectadas al anticuerpo. La inhibición del crecimiento de las células infectadas *in vivo* se puede determinar de varias maneras conocidas en la técnica.

El anticuerpo inhibe el crecimiento *in vivo* si la administración del anticuerpo a aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal reduce el porcentaje de células infectadas o el número total de células infectadas en aproximadamente 5 días a 3 meses desde la primera administración del anticuerpo, preferiblemente dentro de aproximadamente 5 a 30 días.

Un anticuerpo que "induce apoptosis" es uno que induce la muerte celular programada según se determina mediante la unión de anexina V, fragmentación de ADN, encogimiento celular, dilatación del retículo endoplásmico, fragmentación celular y/o formación de vesículas de membrana (llamadas apoptóticas cuerpos). Preferiblemente la célula es una célula infectada. Hay varios métodos disponibles para evaluar los eventos celulares asociados con la apoptosis. Por ejemplo, la translocación de fosfatidil serina (PS) se puede medir mediante la unión de anexina; la fragmentación del ADN se puede evaluar a través de la escala del ADN; y la condensación nuclear/cromatina junto con la fragmentación del ADN pueden evaluarse mediante cualquier aumento en las células hipodiploides. Preferiblemente, el anticuerpo que induce la apoptosis es uno que da como resultado aproximadamente 2 a 50 veces, preferiblemente aproximadamente 5 a 50 veces, y lo más preferiblemente aproximadamente 10 a 50 veces, la inducción de la unión de anexina con respecto a la célula no tratada en un ensayo de unión de anexina.

Las "funciones efectoras" del anticuerpo se refieren a aquellas actividades biológicas atribuibles a la región Fc (una región Fc de secuencia nativa o región Fc variante de secuencia de aminoácidos) de un anticuerpo, y varían con el isotipo del anticuerpo. Los ejemplos de funciones efectoras de anticuerpos incluyen: unión a C1q y citotoxicidad dependiente del complemento; unión al receptor de Fc; citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC); fagocitosis; regulación negativa de los receptores de la superficie celular (por ejemplo, receptor de células B); y activación de células B.

"Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos" o "ADCC" se refiere a una forma de citotoxicidad en donde la Ig secretada se une a los receptores Fc (FcR) presentes en ciertas células citotóxicas (por ejemplo, células aniquilantes naturales (NK), neutrófilos, y macrófagos) permiten que estas células efectoras citotóxicas se unan específicamente a una célula diana portadora de antígeno y posteriormente maten a la célula diana con citotoxinas. Los anticuerpos "arman" las células citotóxicas y son necesarios para tal destrucción. Las células primarias para mediar las células ADCC, NK, expresan solo FcγRIII, mientras que los monocitos expresan FcγRI, FcγRII y FcγRIII. La expresión de FcR en células hematopoyéticas se resume en la Tabla 4 en la página 464 de Ravetch y Kinet, Annu. Rev. Immunol 9: 457-92 (1991). Para evaluar la actividad de ADCC de una molécula de interés, un ensayo de ADCC *in vitro,* como el descrito en la patente de EE.UU. Nº 5,500,362 o la patente de EE.UU. Nº 5,821,337 se puede realizar. Las células efectoras útiles para tales ensayos incluyen células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y células asesinas naturales (NK).

Alternativamente, o adicionalmente, la actividad ADCC de la molécula de interés puede evaluarse *in vivo*, por ejemplo, en un modelo animal como el descrito en Clynes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (Estados Unidos) 95: 652-656 (1998).

"Receptor Fc" o "FcR" describe un receptor que se une a la región Fc de un anticuerpo. En ciertos aspectos, el FcR es una secuencia nativa del FcR humano. Además, un FcR preferido es aquel que se une a un anticuerpo IgG (un receptor gamma) e incluye receptores de las subclases FcγRI, FcγRII y FcγRIII, incluidas variantes alélicas y formas empalmadas alternativamente de estos receptores. Los receptores FcγRII incluyen FcγRIIA (un "receptor activador") y FcγRIIB (un "receptor inhibidor"), que tienen secuencias de aminoácidos similares que difieren principalmente en sus dominios citoplasmáticos. El receptor activador FcγRIIA contiene un motivo de activación inmunoreceptor basado en tirosina (ITAM) en su dominio citoplasmático. El receptor inhibidor FcγRIIB contiene un motivo de inhibición inmunorreceptor basado en tirosina (ITIM) en su dominio citoplasmático. (*ver* revisión M. en Daeron, Annu. Rev. Immunol. 15: 203-234 (1997)). Los FcR se revisan en Ravetch y Kinet, Annu. Rev. Immunol 9: 457-92 (1991); Capel y col., Immunomethods 4: 25-34 (1994); y de Haas y col., J. Lab. Clin. Medicine. 126: 330-41 (1995). Otros términos FcR, incluidos los que se identificarán en el futuro, están incluidos en el término "FcR" en el presente documento. El término también incluye el receptor neonatal, FcRn, que es responsable de la transferencia de IgG maternas al feto (Guyer et al., J. Immunol. 117: 587 (1976) y Kim et al., J. Immunol. 24: 249 (1994)).

Las "células efectoras humanas" son leucocitos que expresan uno o más FcR y realizan funciones efectoras. Preferiblemente, las células expresan al menos FcγRIII y realizan la función efectora ADCC. Los ejemplos de leucocitos humanos que median en ADCC incluyen PBMC, células NK, monocitos, células T citotóxicas y neutrófilos; prefiriéndose las PBMC y las células NK. Las células efectoras pueden aislarse de una fuente nativa, por ejemplo, de sangre.

"Citotoxicidad dependiente del complemento" o "CDC" se refiere a la lisis de una célula diana en presencia de complemento. La activación de la vía del complemento clásico se inicia mediante la unión del primer componente del sistema del complemento (C1q) a los anticuerpos (de la subclase apropiada) que están unidos a su antígeno afín. Para evaluar la activación del complemento, un ensayo de CDC, por ejemplo, como se describe en Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202: 163 (1996), se pueden realizar.

Un "mamífero" para tratar una infección, se refiere a cualquier mamífero, incluidos humanos, animales domésticos y de granja, y animales de zoológico, deportivos o mascotas, como perros, gatos, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras, conejos, etc. Preferiblemente, el mamífero es humano.

"Tratamiento" o "tratar" o "alivio" se refiere tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas; en donde el objetivo es prevenir o disminuir (reducir) la condición o trastorno patológico diana. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen el trastorno, así como aquellos propensos a tener el trastorno o aquellos en quienes se debe prevenir el trastorno. Un sujeto o mamífero es "tratado" con éxito para una infección si, después de recibir una cantidad terapéutica de un anticuerpo de acuerdo con los métodos de la presente solicitud, el paciente muestra una reducción observable y/o medible en o la ausencia de uno o más de los siguientes: reducción en el número de células infectadas o ausencia de las células infectadas; reducción en el porcentaje de células totales que están infectadas; y/o alivio hasta cierto punto, uno o más de los síntomas asociados con la infección específica; reducción de la morbilidad y mortalidad, y mejora en los problemas de calidad de vida. Los parámetros anteriores para evaluar el tratamiento exitoso y la mejora de la enfermedad se pueden medir fácilmente mediante procedimientos de rutina familiares para un médico.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un anticuerpo o un fármaco eficaz para "tratar" una enfermedad o trastorno en un sujeto o mamífero. Ver la definición anterior de "tratar".

La administración "crónica" se refiere a la administración del (de los) agente(s) en un modo continuo en lugar de un modo agudo, para mantener el efecto terapéutico inicial (actividad) durante un período prolongado de tiempo. La administración "intermitente" es un tratamiento que no se realiza consecutivamente sin interrupción, sino que es de naturaleza cíclica.

La administración "en combinación con" uno o más agentes terapéuticos adicionales incluye la administración simultánea (concurrente) y consecutiva en cualquier orden.

Los "portadores" tal como se usan en el presente documento incluyen portadores, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables que no son tóxicos para la célula o mamífero que está expuesto a los mismos a las dosis y concentraciones empleadas. A menudo, el vehículo fisiológicamente aceptable es una solución acuosa tamponada con pH. Los ejemplos de vehículos fisiológicamente aceptables incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico; polipéptido de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes como EDTA; alcoholes de azúcar tales como manitol o sorbitol; contraiones formadores de sal tales como sodio; y/o tensioactivos no iónicos como TWEEN™ polietilenglicol (PEG) y PLURONICS™.

El término "agente citotóxico" como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia que inhibe o previene la función de las células y/o causa la destrucción de las células. El término pretende incluir isótopos radiactivos (*p. ej.,* At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32} e isótopos radiactivos de Lu), agentes quimioterapéuticos, p. ej., metotrexato, adriamicina, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, etopósido), doxorrubicina, melfalán, mitomicina C, clorambucilo, daunorrubicina u otros agentes intercalantes, enzimas y fragmentos de los mismos, como enzimas nucleolíticas, antibióticos y toxinas, como toxinas de moléculas pequeñas. toxinas activas de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, incluidos fragmentos y/o variantes de los mismos, y los diversos agentes antitumorales o anticancerígenos descritos a continuación. Otros agentes citotóxicos se describen a continuación.

Un "agente inhibidor del crecimiento" cuando se usa en el presente documento se refiere a un compuesto o composición que inhibe el crecimiento de una célula, ya sea *in vitro* o *in vivo.* Los ejemplos de agentes inhibidores del crecimiento incluyen agentes que bloquean la progresión del ciclo celular, tales como agentes que inducen la detención de G1 y la detención de la fase M. Los bloqueadores clásicos de la fase M incluyen los alcaloides de la vinca (vincristina, vinorelbina y vinblastina), taxanos e inhibidores de la topoisomerasa II como doxorrubicina, epirrubicina, daunorrubicina, etopósido y bleomicina. Los agentes que detienen a G1 también se extienden a la fase S de detención, por ejemplo, agentes alquilantes de ADN como tamoxifeno, prednisona, dacarbazina, mecloretamina, cisplatino, metotrexato, 5-fluorouracilo y araC. Se puede encontrar más información en The Molecular Basis of Cancer, Mendelsohn e Israel, eds., Capítulo 1, titulado "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" por Murakami et al. (WB Saunders: Filadelfia, 1995), especialmente p. 13. Los taxanos (paclitaxel y docetaxel) son medicamentos contra el cáncer derivados del tejo. Docetaxel (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer), derivado del tejo europeo, es un análogo semisintético del paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb). El paclitaxel y el docetaxel promueven el ensamblaje de microtúbulos a partir de dímeros de tubulina y estabilizan los microtúbulos al prevenir la despolimerización, lo que resulta en la inhibición de la mitosis en las células.

"Etiqueta", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto o composición detectable que se conjuga directa o indirectamente con el anticuerpo para generar un anticuerpo "marcado". El marcador puede ser detectable por sí mismo (por ejemplo, marcadores de radioisótopos o marcadores fluorescentes) o, en el caso de un marcador enzimático, puede catalizar la alteración química de un compuesto o composición de sustrato que es detectable.

El término "epítopo marcado" como se usa en el presente documento se refiere a un polipéptido quimérico que comprende un polipéptido fusionado con un "polipéptido etiqueta". El polipéptido etiqueta tiene suficientes residuos para proporcionar un epítopo contra el cual se puede formar un anticuerpo, pero es lo suficientemente corto como para que no interfiera con la actividad del polipéptido al que se fusiona. El polipéptido etiqueta también es preferiblemente bastante único, de modo que el anticuerpo no reacciona sustancialmente de forma cruzada con otros epítopos. Los polipéptidos etiqueta adecuados generalmente tienen al menos seis residuos de aminoácidos y habitualmente entre aproximadamente 8 y 50 residuos de aminoácidos (preferiblemente, entre aproximadamente 10 y 20 residuos de aminoácidos).

Una "molécula pequeña" se define aquí para tener un peso molecular inferior a aproximadamente 500 Daltons.

Los términos "ácido nucleico" y "polinucleótido" se usan indistintamente en el presente documento para referirse a ARN, ADN o polímeros mixtos de cadena simple o doble. Los polinucleótidos pueden incluir secuencias genómicas, secuencias extragenómicas y de plásmidos y segmentos genéticos más pequeños diseñados que expresan, o pueden adaptarse para expresar polipéptidos.

Un "ácido nucleico aislado" es un ácido nucleico que está sustancialmente separado de otras secuencias de ADN del genoma, así como de proteínas o complejos tales como ribosomas y polimerasas, que naturalmente acompañan a una secuencia nativa. El término abarca una secuencia de ácido nucleico que se ha eliminado de su entorno natural, e incluye aislados de ADN recombinantes o clonados y análogos sintetizados químicamente o análogos sintetizados biológicamente por sistemas heterólogos. Un ácido nucleico sustancialmente puro incluye formas aisladas del ácido nucleico. Por supuesto, esto se refiere al ácido nucleico como se aisló originalmente y no excluye genes o secuencias añadidas posteriormente al ácido nucleico aislado por la mano del hombre.

El término "polipéptido" se usa en su significado convencional, es decir, como una secuencia de aminoácidos. Los polipéptidos no están limitados a una longitud específica del producto. Los péptidos, oligopéptidos y proteínas se incluyen dentro de la definición de polipéptido, y dichos términos pueden usarse indistintamente en el presente documento a menos que se indique específicamente lo contrario. Este término tampoco se refiere o excluye modificaciones posteriores a la expresión del polipéptido, por ejemplo, glicosilaciones, acetilaciones, fosforilaciones y similares, así como otras modificaciones conocidas en la técnica, tanto de origen natural como de origen no natural. Un polipéptido puede ser una proteína completa, o una subsecuencia de la misma. Los polipéptidos particulares de interés en el contexto de esta aplicación son subsecuencias de aminoácidos que comprenden CDR y que son capaces de unirse a un antígeno o célula infectada por VIH.

Un "polipéptido aislado" es uno que ha sido identificado y separado y/o recuperado de un componente de su entorno natural. En algunos aspectos, el polipéptido aislado se purificará (1) a más del 95% en peso de polipéptido según lo determinado por el método de Lowry, y lo más preferiblemente más del 99% en peso, (2) en un grado suficiente para obtener al menos 15 residuos de secuencia de aminoácidos N-terminal o interna mediante el uso de un secuenciador de copa giratoria, o (3) hasta homogeneidad mediante SDS-PAGE en condiciones reductoras o no reductoras usando azul Coomassie o, preferiblemente, tinción de plata. El polipéptido aislado incluye el polipéptido *in situ* dentro de las células recombinantes ya que al menos un componente del entorno natural del polipéptido no estará presente. Normalmente, sin embargo, el polipéptido aislado se preparará mediante al menos una etapa de purificación.

Un polinucleótido de "secuencia nativa" es uno que tiene la misma secuencia de nucleótidos que un polinucleótido derivado de la naturaleza. Un polipéptido de "secuencia nativa" es uno que tiene la misma secuencia de aminoácidos que un polipéptido (por ejemplo, anticuerpo) derivado de la naturaleza (por ejemplo, de cualquier especie). Tales polinucleótidos y polipéptidos de secuencia nativa pueden aislarse de la naturaleza o pueden producirse por medios recombinantes o sintéticos.

Una "variante" polinucleotídica, como se usa el término en el presente documento, es un polinucleótido que típicamente difiere de un polinucleótido específicamente descrito en el presente documento en una o más sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones. Dichas variantes pueden ser de origen natural o pueden generarse sintéticamente, por ejemplo, modificando una o más de las secuencias de polinucleótidos de la aplicación y evaluando una o más actividades biológicas del polipéptido codificado como se describe en este documento y/o usando cualquiera de una serie de técnicas bien conocidas en la técnica.

Una "variante" de polipéptido, como se usa el término en el presente documento, es un polipéptido que típicamente difiere de un polipéptido específicamente descrito en el presente documento en una o más sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones. Dichas variantes pueden ser de origen natural o pueden generarse sintéticamente, por ejemplo, modificando una o más de las secuencias de polipéptidos anteriores de la aplicación y evaluando una o más actividades biológicas del polipéptido como se describe en este documento y/o usando cualquiera de una serie de técnicas bien conocidas en la técnica.

Se pueden hacer modificaciones en la estructura de los polinucleótidos y polipéptidos de la presente solicitud y aún obtener una molécula funcional que codifica una variante o polipéptido derivado con características deseables. Cuando se desea alterar la secuencia de aminoácidos de un polipéptido para crear una variante o porción equivalente, o incluso mejorada, de un polipéptido de la aplicación, un experto en la materia típicamente cambiará uno o más de los codones de la codificación Secuencia de ADN

Por ejemplo, ciertos aminoácidos pueden ser sustituidos por otros aminoácidos en una estructura de proteína sin una pérdida apreciable de su capacidad para unirse a otros polipéptidos (por ejemplo, antígenos) o células. Dado que es la capacidad de unión y la naturaleza de una proteína que define la actividad funcional biológica de esa proteína, ciertas sustituciones de secuencia de aminoácidos se pueden hacer en una secuencia de proteína y, por supuesto, es la secuencia de codificación de ADN subyacente, y sin embargo obtener una proteína con similar propiedades. Por lo tanto, se contempla que se pueden realizar varios cambios en las secuencias peptídicas de las composiciones

descritas, o las secuencias de ADN correspondientes que codifican dichos péptidos sin pérdida apreciable de su utilidad o actividad biológica.

En muchos casos, una variante de polipéptido contendrá una o más sustituciones conservadoras. Una "sustitución conservadora" es aquella en donde un aminoácido se sustituye por otro aminoácido que tiene propiedades similares, de modo que un experto en la técnica de la química de péptidos esperaría que la estructura secundaria y la naturaleza hidropática del polipéptido no cambien sustancialmente.

Al realizar tales cambios, se puede considerar el índice hidropático de aminoácidos. La importancia del índice de aminoácidos hidropáticos para conferir una función biológica interactiva a una proteína se entiende generalmente en la técnica (Kyte y Doolittle, 1982). Se acepta que el carácter hidropático relativo del aminoácido contribuye a la estructura secundaria de la proteína resultante, que a su vez define la interacción de la proteína con otras moléculas, por ejemplo, enzimas, sustratos, receptores, ADN, anticuerpos, antígenos, y similares. A cada aminoácido se le ha asignado un índice hidropático en función de sus características de hidrofobicidad y carga (Kyte y Doolittle, 1982). Estos valores son: isoleucina (+4,5); valina (+4,2); leucina (+3,8); fenilalanina (+2,8); cisteína/cistina (+2,5); metionina (+1,9); alanina (+1,8); glicina (-0,4); treonina (-0,7); serina (-0,8); triptófano (-0,9); tirosina (-1,3); prolina (-1,6); histidina (-3,2); glutamato (-3,5); glutamina (-3,5); aspartato (-3,5); asparagina (-3,5); lisina (-3,9); y arginina (-4,5).

Se sabe en la técnica que ciertos aminoácidos pueden ser sustituidos por otros aminoácidos que tienen un índice o puntaje hidropático similar y todavía dan como resultado una proteína con actividad biológica similar, es decir, todavía obtienen una proteína biológica funcionalmente equivalente. Al realizar tales cambios, se prefiere la sustitución de aminoácidos cuyos índices hidropáticos están dentro de ± 2, los que están dentro de ± 1 son particularmente preferidos, y aquellos dentro de ± 0,5 son aún más particularmente preferidos. También se entiende en la técnica que la sustitución de aminoácidos similares puede realizarse eficazmente en base a la hidrofilia. La patente de Estados Unidos 4,554,101 establece que la mayor hidrofilia media local de una proteína, según se rige por la hidrofilia de sus aminoácidos adyacentes, se correlaciona con una propiedad biológica de la proteína.

Como se detalla en la Patente de Estados Unidos 4,554,101, los siguientes valores de hidrofilia se han asignado a residuos de aminoácidos: arginina (+3,0); lisina (+3,0); aspartato (+3,0 ± 1); glutamato (+3,0 ± 1); serina (+0,3); asparagina (+0,2); glutamina (+0,2); glicina (0); treonina (-0,4); prolina (-0,5 ± 1); alanina (-0,5); histidina (-0,5); cisteína (-1,0); metionina (-1,3); valina (-1,5); leucina (-1,8); isoleucina (-1,8); tirosina (-2,3); fenilalanina (-2,5); triptófano (-3,4). Se entiende que un aminoácido puede ser sustituido por otro que tenga un valor de hidrofilia similar y aún así obtener una proteína biológicamente equivalente y, en particular, una proteína inmunológicamente equivalente. En tales cambios, se prefiere la sustitución de aminoácidos cuyos valores de hidrofilia están dentro de ± 2, los que están dentro de ± 1 son particularmente preferidos, y aquellos dentro de ± 0,5 son aún más particularmente preferidos.

Como se describió anteriormente, las sustituciones de aminoácidos se basan generalmente en la similitud relativa de los sustituyentes de la cadena lateral de aminoácidos, por ejemplo, su hidrofobicidad, hidrofilia, carga, tamaño y similares. Las sustituciones ejemplares que toman en consideración varias de las características anteriores son bien conocidas por los expertos en la técnica e incluyen: arginina y lisina; glutamato y aspartato; serina y treonina; glutamina y asparagina; y valina, leucina e isoleucina.

Las sustituciones de aminoácidos se pueden realizar adicionalmente sobre la base de similitud en polaridad, carga, solubilidad, hidrofobicidad, hidrofilia y/o la naturaleza anfipática de los residuos. Por ejemplo, los aminoácidos cargados negativamente incluyen ácido aspártico y ácido glutámico; los aminoácidos cargados positivamente incluyen lisina y arginina; y aminoácidos con grupos de cabeza polar sin carga que tienen valores de hidrofilia similares incluyen leucina, isoleucina y valina; glicina y alanina; asparagina y glutamina; y serina, treonina, fenilalanina y tirosina. Otros grupos de aminoácidos que pueden representar cambios conservadores incluyen: (1) ala, pro, gly, glu, asp, gln, asn, ser, thr; (2) cys, ser, tyr, thr; (3) val, ile, leu, met, ala, phe; (4) lys, arg, his; y (5) phe, tyr, trp, his. Una variante también puede, o alternativamente, contener cambios no conservativos. En un aspecto, los polipéptidos variantes difieren de una secuencia nativa por sustitución, deleción o adición de cinco aminoácidos o menos. Las variantes también pueden modificarse (o alternativamente) mediante, por ejemplo, la eliminación o adición de aminoácidos que tienen una influencia mínima sobre la inmunogenicidad, la estructura secundaria y la naturaleza hidropática del polipéptido.

Los polipéptidos pueden comprender una secuencia de señal (o líder) en el extremo N-terminal de la proteína, que dirige la transferencia de la proteína de forma cotranslacional o postraduccional. El polipéptido también puede conjugarse con un conector u otra secuencia para facilitar la síntesis, purificación o identificación del polipéptido (por ejemplo, poli-His), o para mejorar la unión del polipéptido a un soporte sólido. Por ejemplo, un polipéptido puede conjugarse con una región Fc de inmunoglobulina.

Cuando se comparan secuencias de polinucleótidos y polipéptidos, se dice que dos secuencias son "idénticas" si la secuencia de nucleótidos o aminoácidos en las dos secuencias es la misma cuando se alinea para una correspondencia máxima, como se describe a continuación. Las comparaciones entre dos secuencias se realizan típicamente comparando las secuencias en una ventana de comparación para identificar y comparar regiones locales

de similitud de secuencia. Una "ventana de comparación", como se usa en el presente documento, se refiere a un segmento de al menos aproximadamente 20 posiciones contiguas, generalmente de 30 a aproximadamente 75, de 40 a aproximadamente 50, en donde se puede comparar una secuencia con una secuencia de referencia del mismo número de posiciones contiguas después de que las dos secuencias estén alineadas de manera óptima.

La alineación óptima de secuencias para comparación se puede llevar a cabo usando el programa Megalign en el conjunto de software de bioinformática Lasergene (ADNSTAR, Inc., Madison, WI), usando parámetros predeterminados. Este programa incorpora varios esquemas de alineación descritos en las siguientes referencias: Dayhoff, MO (1978) A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. En Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358; Hein J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenes pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA; Higgins, D.G. y Sharp, P.M. (1989) CABIOS 5:151-153; Myers, E.W. and Muller W. (1988) CABIOS 4:11-17; Robinson, E.D. (1971) Comb. Theor 11:105; Santou, N. Nes, M. (1987) Mol. Biol. Evol. 4:406-425; Sneath, P.H.A. y Sokal, R.R. (1973) Numerical Taxonomy - the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA; Wilbur, W.J. y Lipman, D.J. (1983) Proc. Natl. Acad., Sci. EE.UU. 80:726-730.

Alternativamente, el alineamiento óptimo de secuencias para la comparación puede realizarse mediante el algoritmo de identidad local de Smith y Waterman (1981) Add. APL. Math 2: 482, mediante el algoritmo de alineación de identidad de Needleman y Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48: 443, mediante la búsqueda de métodos de similitud de Pearson y Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 85: 2444, mediante implementaciones computarizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA y TFASTA en el Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, WI), o mediante inspección.

Un ejemplo preferido de algoritmos que son adecuados para determinar el porcentaje de identidad de secuencia y la similitud de secuencia son los algoritmos BLAST y BLAST 2,0, que se describen en Altschul et al. (1977) Nucl. Acids Res. 25: 3389-3402 y Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410, respectivamente. BLAST y BLAST 2,0 pueden usarse, por ejemplo con los parámetros descritos en este documento, para determinar el porcentaje de identidad de secuencia para los polinucleótidos y polipéptidos de la aplicación. El software para realizar análisis BLAST está disponible públicamente a través del Centro Nacional de Información Biotecnológica.

En un ejemplo ilustrativo, los puntajes acumulativos se pueden calcular usando, para secuencias de nucleótidos, los parámetros M (puntaje de recompensa para un par de residuos coincidentes; siempre >0) y N (puntaje de penalización para residuos que no coinciden; siempre <0). La extensión de los aciertos de palabras en cada dirección se detiene cuando: la puntuación de alineación acumulativa cae en la cantidad X de su valor máximo alcanzado; el puntaje acumulativo va a cero o menos, debido a la acumulación de uno o más alineamientos de residuos de puntuación negativa; o se alcanza el final de cualquiera de las secuencias. Los parámetros del algoritmo BLAST W, T y X determinan la sensibilidad y la velocidad de la alineación. El programa BLASTN (para secuencias de nucleótidos) utiliza por defecto una longitud de palabra (W) de 11 y una expectativa (E) de 10, y la matriz de puntuación BLOSUM62 (ver Henikoff y Henikoff (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 89): 10915) alineaciones, (B) de 50, expectativa (E) de 10, M = 5, N = -4 y una comparación de ambas cadenas.

Para secuencias de aminoácidos, se puede usar una matriz de puntuación para calcular la puntuación acumulativa. La extensión de los aciertos de palabras en cada dirección se detiene cuando: la puntuación de alineación acumulativa cae en la cantidad X de su valor máximo alcanzado; el puntaje acumulativo va a cero o menos, debido a la acumulación de uno o más alineamientos de residuos de puntuación negativa; o se alcanza el final de cualquiera de las secuencias. Los parámetros del algoritmo BLAST W, T y X determinan la sensibilidad y la velocidad de la alineación.

En un enfoque, el "porcentaje de identidad de secuencia" se determina comparando dos secuencias óptimamente alineadas sobre una ventana de comparación de al menos 20 posiciones, en donde la porción de la secuencia de polinucleótidos o polipéptidos en la ventana de comparación puede comprender adiciones o deleciones (es decir, huecos) de 20 por ciento o menos, habitualmente de 5 a 15 por ciento, o de 10 a 12 por ciento, en comparación con las secuencias de referencia (que no comprende adiciones o deleciones) para la alineación óptima de las dos secuencias. El porcentaje se calcula determinando el número de posiciones en las que se producen bases de ácido nucleico o residuos de aminoácidos idénticos en ambas secuencias para producir el número de posiciones coincidentes, dividiendo el número de posiciones coincidentes por el número total de posiciones en la secuencia de referencia (es decir, el tamaño de la ventana) y multiplicando los resultados por 100 para producir el porcentaje de identidad de secuencia.

"Homología" se refiere al porcentaje de residuos en la variante de secuencia de polinucleótidos o polipéptidos que son idénticos a la secuencia no variante después de alinear las secuencias e introducir huecos, si es necesario, para lograr el porcentaje máximo de homología. En aspectos particulares, las variantes de polinucleótidos y polipéptidos tienen al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de homología de polinucleótidos u polipéptidos con un polinucleótido o polipéptido descrito aquí.

"Vector" incluye vectores lanzadera y de expresión. Típicamente, la construcción del plásmido también incluirá un origen de replicación (por ejemplo, el origen de replicación ColE1) y un marcador seleccionable (por ejemplo, resistencia a ampicilina o tetraciclina), para la replicación y selección, respectivamente, de los plásmidos en bacterias. Un "vector de expresión" se refiere a un vector que contiene las secuencias de control o elementos reguladores necesarios para la expresión de los anticuerpos, incluido el fragmento de anticuerpo de la aplicación, en células bacterianas o eucariotas. Los vectores adecuados se describen a continuación. Como se usa en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias en plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

La aplicación también incluye secuencias de ácido nucleico que codifican parte o la totalidad de las cadenas ligeras y pesadas y CDR de la presente solicitud. Debido a la redundancia del código genético, existirán variantes de estas secuencias que codifican las mismas secuencias de aminoácidos.

Dichas secuencias de anticuerpos variantes compartirán el 70% o más (es decir, 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99% o más) de identidad de secuencia con las secuencias mencionadas en la solicitud. Preferiblemente, dicha identidad de secuencia se calcula con respecto a la longitud completa de la secuencia de referencia (es decir, la secuencia mencionada en la solicitud). Preferiblemente, el porcentaje de identidad, como se menciona aquí, se determina usando BLAST versión 2,1,3 usando los parámetros predeterminados especificados por el NCBI (Centro Nacional de Información Biotecnológica; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/) [Blosum 62 matriz; penalización por hueco abierto = 11 y penalización por extensión de hueco = 1].

Como entenderá el experto en la materia, la descripción general de los anticuerpos en el presente documento y los métodos de preparación y uso de los mismos también se aplican a constituyentes de polipéptidos de anticuerpos individuales y fragmentos de anticuerpos.

Los anticuerpos de la presente solicitud pueden ser anticuerpos policlonales o monoclonales. Sin embargo, según la invención, son monoclonales. En aspectos particulares, los anticuerpos de la presente solicitud son anticuerpos humanos. Los métodos para producir anticuerpos policlonales y monoclonales son conocidos en la técnica y se describen en general, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos Núm. 6,824,780.

Típicamente, los anticuerpos de la presente solicitud se producen de forma recombinante, usando vectores y métodos disponibles en la técnica, como se describe más adelante. Los anticuerpos humanos también pueden ser generados por células B activadas in vitro (véanse las patentes de Estados Unidos números 5,567,610 y 5,229,275).

Los anticuerpos humanos también pueden producirse en animales transgénicos (por ejemplo, ratones) que son capaces de producir un repertorio completo de anticuerpos humanos en ausencia de producción de inmunoglobulina endógena. Por ejemplo, se ha descrito que la eliminación homocigótica del gen de la región de unión de la cadena pesada (J_H) del anticuerpo en ratones mutantes quiméricos y de línea germinal da como resultado una inhibición completa de la producción de anticuerpos endógenos. La transferencia del conjunto de genes de inmunoglobulina de la línea germinal humana a dichos ratones mutantes de la línea germinal da como resultado la producción de anticuerpos humanos tras la exposición al antígeno. Ver, por ejemplo, Jakobovits et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 90: 2551 (1993); Jakobovits et al., Nature, 362: 255-258 (1993); Bruggemann et al., Year in Immuno., 7:33 (1993); Pat. Nos. 5,545,806, 5,569,825, 5,591,669 (todos de GenPharm); Pat. Nº 5,545,807; y WO 97/17852. Dichos animales pueden ser modificados genéticamente para producir anticuerpos humanos que comprenden un polipéptido de la presente solicitud.

En ciertos aspectos, los anticuerpos de la presente solicitud son anticuerpos quiméricos que comprenden secuencias derivadas de fuentes tanto humanas como no humanas. En aspectos particulares, estos anticuerpos quiméricos son humanizados o primatizados™. En la práctica, los anticuerpos humanizados son típicamente anticuerpos humanos en los que algunos residuos de la región hipervariable y posiblemente algunos residuos de FR están sustituidos por residuos de sitios análogos en anticuerpos de roedores.

En el contexto de la presente solicitud, los anticuerpos quiméricos también incluyen anticuerpos humanos en los que se retiene la región hipervariable humana o una o más CDR, pero una o más regiones de secuencia se han reemplazado por secuencias correspondientes de un animal no humano.

La elección de secuencias no humanas, tanto ligeras como pesadas, para usar en la fabricación de anticuerpos quiméricos es importante para reducir la antigenicidad y las respuestas de anticuerpos humanos no humanos cuando el anticuerpo está destinado para uso terapéutico humano. Es importante además que los anticuerpos quiméricos retengan una alta afinidad de unión por el antígeno y otras propiedades biológicas favorables. Para lograr este objetivo, de acuerdo con un método preferido, los anticuerpos quiméricos se preparan mediante un proceso de análisis de las secuencias parentales y diversos productos quiméricos conceptuales utilizando modelos tridimensionales de las secuencias parentales humanas y no humanas. Los modelos tridimensionales de inmunoglobulina están comúnmente disponibles y son familiares para los expertos en la materia. Se encuentran

disponibles programas informáticos que ilustran y muestran estructuras conformacionales tridimensionales probables de secuencias de inmunoglobulinas candidatas seleccionadas.

La inspección de estos cribados permite el análisis del papel probable de los residuos en el funcionamiento de la secuencia de inmunoglobulina candidata, es decir, el análisis de residuos que influyen en la capacidad de la inmunoglobulina candidata para unirse a su antígeno. De esta manera, los residuos de FR pueden seleccionarse y combinarse del receptor y de las secuencias de importación de modo que se logre la característica de anticuerpo deseada, tal como una mayor afinidad por el antígeno o los antígenos objetivo. En general, los residuos de la región hipervariable están directa y más sustancialmente implicados en la influencia de la unión al antígeno.

Como se indicó anteriormente, los anticuerpos (o inmunoglobulinas) se pueden dividir en cinco clases diferentes, en función de las diferencias en las secuencias de aminoácidos en la región constante de las cadenas pesadas. Todas las inmunoglobulinas dentro de una clase dada tienen regiones constantes de cadena pesada muy similares. Estas diferencias pueden detectarse mediante estudios de secuencia o más comúnmente por medios serológicos (es decir, mediante el uso de anticuerpos dirigidos a estas diferencias). Los anticuerpos, o fragmentos de los mismos, de la presente solicitud pueden ser de cualquier clase y, por lo tanto, pueden tener una cadena pesada gamma, mu, alfa, delta o épsilon. Una cadena gamma puede ser gamma 1, gamma 2, gamma 3 o gamma 4; y una cadena alfa puede ser alfa 1 o alfa 2.

En un aspecto, un anticuerpo de la presente solicitud, o fragmento del mismo, es una IgG. La IgG se considera la inmunoglobulina más versátil, porque es capaz de llevar a cabo todas las funciones de las moléculas de inmunoglobulina. La IgG es la principal Ig en el suero, y la única clase de Ig que cruza la placenta. IgG también corrige el complemento, aunque la subclase IgG4 no. Los macrófagos, monocitos, PMN y algunos linfocitos tienen receptores Fc para la región Fc de IgG. No todas las subclases se unen igualmente bien: IgG2 e IgG4 no se unen a los receptores Fc. Una consecuencia de la unión a los receptores Fc en PMN, monocitos y macrófagos es que la célula ahora puede internalizar mejor el antígeno. La IgG es una opsonina que mejora la fagocitosis. La unión de los receptores de IgG a Fc en otros tipos de células da como resultado la activación de otras funciones. Los anticuerpos de la presente solicitud pueden ser de cualquier subclase de IgG.

En otro aspecto, un anticuerpo, o fragmento del mismo, de la presente solicitud es una IgE. La IgE es la Ig sérica menos común, ya que se une muy fuertemente a los receptores Fc en los basófilos y los mastocitos incluso antes de interactuar con el antígeno. Como consecuencia de su unión a basófilos y mastocitos, la IgE está implicada en reacciones alérgicas. La unión del alergeno a la IgE en las células da como resultado la liberación de varios mediadores farmacológicos que provocan síntomas alérgicos. La IgE también juega un papel en las enfermedades parasitarias por helmintos. Los eosinófilos tienen receptores Fc para IgE y la unión de eosinófilos a helmintos recubiertos con IgE da como resultado la muerte del parásito. IgE no repara el complemento.

En diversos aspectos, los anticuerpos de la presente solicitud, y sus fragmentos, comprenden una cadena ligera variable que es kappa o lambda. La cadena de lamba puede ser cualquiera de los subtipos, incluidos, por ejemplo, lambda 1, lambda 2, lambda 3 y lambda 4.

Como se indicó anteriormente, la presente solicitud proporciona además fragmentos de anticuerpos que comprenden un polipéptido de la presente solicitud. En ciertas circunstancias, existen ventajas de usar fragmentos de anticuerpos, en lugar de anticuerpos completos. Por ejemplo, el tamaño más pequeño de los fragmentos permite un aclaramiento rápido y puede mejorar el acceso a ciertos tejidos, como los tumores sólidos. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpos incluyen: fragmentos Fab, Fab', $F(ab')_2$ y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales; anticuerpos de cadena sencilla; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos.

Se han desarrollado diversas técnicas para la producción de fragmentos de anticuerpos. Tradicionalmente, estos fragmentos se derivaron a través de la digestión proteolítica de anticuerpos intactos (*véase*, por ejemplo, Morimoto y col., Journal of Biochemical and Biofysical Methods 24: 107-117 (1992); y Brennan y col., Science, 229: 81 (1985)). Sin embargo, estos fragmentos ahora pueden ser producidos directamente por células huésped recombinantes. Los fragmentos de anticuerpos Fab, Fv y ScFv pueden expresarse y secretarse de E. coli, lo que permite la producción fácil de grandes cantidades de estos fragmentos. Los fragmentos Fab'-SH pueden recuperarse directamente de E. coli y acoplarse químicamente para formar fragmentos $F(ab')_2$ (Carter et al., Bio/Technology 10:163-167 (1992)). Según otro enfoque, los fragmentos $F(ab')_2$ pueden aislarse directamente del cultivo de células huésped recombinantes. Fragmento Fab y $F(ab')_2$ con la vida media *in vivo* aumentada que comprende un epítopo de unión a receptor de rescate residuos se describen en la patente de Estados Unidos. Nº 5,869,046. Otras técnicas para la producción de fragmentos de anticuerpos serán evidentes para el profesional experto.

En otros aspectos, el anticuerpo de elección es un fragmento Fv de cadena sencilla (scFv). Ver WO 93/16185; Pat. Nºs 5,571,894; y 5,587,458. Fv y sFv son las únicas especies con sitios de combinación intactos que carecen de regiones constantes. Por lo tanto, son adecuados para reducir la unión inespecífica durante el uso *in vivo.* Las proteínas de fusión de sFv se pueden construir para producir la fusión de una proteína efectora en el extremo amino o carboxi de un sFv. Ver Antibody Engineering, ed. Borrebaeck, *supra.* El fragmento de anticuerpo también puede ser

un "anticuerpo lineal", por ejemplo, como se describe en la patente de EE.UU. 5,641,870 por ejemplo. Dichos fragmentos de anticuerpos lineales pueden ser monoespecíficos o biespecíficos.

En ciertos aspectos, los anticuerpos de la presente solicitud son biespecíficos o multiespecíficos. Los anticuerpos biespecíficos son anticuerpos que tienen especificidades de unión para al menos dos epítopos diferentes. Los anticuerpos biespecíficos ejemplares pueden unirse a dos epítopos diferentes de un solo antígeno. Otros de estos anticuerpos pueden combinar un primer sitio de unión a antígeno con un sitio de unión a un segundo antígeno. Alternativamente, un brazo anti-VIH1 se puede combinar con un brazo que se une a una molécula desencadenante en un leucocito, como una molécula de receptor de células T (por ejemplo, CD3), o receptores Fc para IgG (FcγR), como FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) y FcγRIII (CD16), para enfocar y localizar mecanismos de defensa celular en la célula infectada. Los anticuerpos biespecíficos también se pueden usar para localizar agentes citotóxicos en células infectadas. Estos anticuerpos poseen un brazo de unión al VIH1 y un brazo que se une al agente citotóxico (*p. ej.,* saporina, anti-interferón-a, alcaloide de la vinca, cadena de ricina A, metotrexato o hapteno isótopo radiactivo). Los anticuerpos biespecíficos pueden prepararse como anticuerpos de longitud completa o fragmentos de anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos $F(ab')_2$). El documento WO 96/16673 describe un anticuerpo biespecífico anti-ErbB2/anti-FcγRIII y la patente de EE.UU. Nº 5,837,234 describe un anticuerpo anti-ErbB2/anti-FcγRI biespecífico. En el documento WO98/02463 se muestra un anticuerpo biespecífico anti-ErbB2/Fcα. Pat. 5,821,337 enseña un anticuerpo biespecífico anti-ErbB2/anti-CD3.

Los métodos para fabricar anticuerpos biespecíficos son conocidos en la técnica. La producción tradicional de anticuerpos biespecíficos de longitud completa se basa en la coexpresión de dos pares de cadenas pesadas de cadena pesada de inmunoglobulina, donde las dos cadenas tienen especificidades diferentes (Millstein et al., Nature, 305: 537-539 (1983)). Debido a la variedad aleatoria de cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina, estos hibridomas (quadromas) producen una mezcla potencial de diez moléculas de anticuerpos diferentes, de las cuales solo una tiene la estructura biespecífica correcta. La purificación de la molécula correcta, que generalmente se realiza mediante pasos de cromatografía de afinidad, es bastante engorrosa y los rendimientos del producto son bajos. Se describen procedimientos similares en el documento WO 93/08829 y en Traunecker et al., EMBO J., 10: 3655-3659 (1991).

De acuerdo con un enfoque diferente, las regiones variables de anticuerpos con las especificidades de unión deseadas (sitios de combinación de antibodiantígeno) se fusionan a secuencias de dominio constante de inmunoglobulina. Preferiblemente, la fusión es con un dominio constante de cadena pesada de Ig, que comprende al menos parte de las regiones de bisagra, C_H2 y C_H3. Se prefiere tener la primera región constante de cadena pesada (C_H1) que contiene el sitio necesario para la unión de la cadena ligera, presente en al menos una de las fusiones. Los ADN que codifican las fusiones de la cadena pesada de inmunoglobulina y, si se desea, la cadena ligera de inmunoglobulina, se insertan en vectores de expresión separados y se cotransfectan en una célula huésped adecuada. Esto proporciona una mayor flexibilidad para ajustar las proporciones mutuas de los tres fragmentos de polipéptidos en aspectos cuando las proporciones desiguales de las tres cadenas de polipéptidos utilizadas en la construcción proporcionan el rendimiento óptimo del anticuerpo biespecífico deseado. Sin embargo, es posible insertar las secuencias de codificación para dos o las tres cadenas de polipéptidos en un solo vector de expresión cuando la expresión de al menos dos cadenas de polipéptidos en proporciones iguales da como resultado altos rendimientos o cuando las proporciones no tienen un efecto significativo sobre el rendimiento de la combinación de cadena deseada.

En un aspecto de este enfoque, los anticuerpos biespecíficos están compuestos de una cadena pesada de inmunoglobulina híbrida con una primera especificidad de unión en un brazo, y un par híbrido de cadena pesada-cadena ligera de inmunoglobulina (que proporciona una segunda especificidad de unión) en el otro brazo. Se descubrió que esta estructura asimétrica facilita la separación del compuesto biespecífico deseado de las combinaciones de cadena de inmunoglobulina no deseadas, ya que la presencia de una cadena ligera de inmunoglobulina en solo la mitad de la molécula biespecífica proporciona una forma fácil de separación. Este enfoque se describe en el documento WO 94/04690. Para más detalles sobre la generación de anticuerpos biespecíficos, véase, por ejemplo, Suresh et al., Methods in Enzymology, 121: 210 (1986).

Según otro enfoque descrito en la patente de EE.UU. Nº 5,731,168, la interfaz entre un par de moléculas de anticuerpos se puede diseñar para maximizar el porcentaje de heterodímeros que se recuperan del cultivo celular recombinante. La interfaz preferida comprende al menos una parte del dominio C_H3. En este método, una o más cadenas laterales de aminoácidos pequeñas de la interfaz de la primera molécula de anticuerpo se reemplazan con cadenas laterales más grandes (por ejemplo, tirosina o triptófano). Las "cavidades" compensatorias de tamaño idéntico o similar a la(s) cadena(s) lateral(s) grande(s) se crean en la interfaz de la segunda molécula de anticuerpo reemplazando las cadenas laterales de aminoácidos grandes por otras más pequeñas (por ejemplo, alanina o treonina). Esto proporciona un mecanismo para aumentar el rendimiento del heterodímero sobre otros productos finales no deseados, como los homodímeros.

Los anticuerpos biespecíficos incluyen anticuerpos reticulados o "heteroconjugados". Por ejemplo, uno de los anticuerpos en el heteroconjugado se puede acoplar a la avidina, el otro a la biotina. Dichos anticuerpos, por ejemplo, se han propuesto para dirigir células del sistema inmunitario a células no deseadas (patente de Estados Unidos N°

4,676,980) y para el tratamiento de la infección por VIH (WO 91/00360, WO 92/200373 y EP 03089). Los anticuerpos heteroconjugados pueden prepararse usando cualquier método de reticulación conveniente. Los agentes de reticulación adecuados son bien conocidos en la técnica y se describen en las patentes de EE.UU. N° 4,676,980, junto con una serie de técnicas de reticulación.

Las técnicas para generar anticuerpos biespecíficos a partir de fragmentos de anticuerpos también se han descrito en la literatura. Por ejemplo, los anticuerpos biespecíficos pueden prepararse usando enlace químico. Brennan et al., Science, 229: 81 (1985) describen un procedimiento en donde los anticuerpos intactos se cortan proteolíticamente para generar fragmentos $F(ab')_2$. Estos fragmentos se reducen en presencia del agente complejante de ditiol, arsenito de sodio, para estabilizar los ditioles vecinales y prevenir la formación de disulfuro intermolecular. Los fragmentos Fab' generados se convierten luego en derivados de tionitrobenzoato (TNB). Luego, uno de los derivados de Fab'-TNB se reconvierte en Fab'-tiol por reducción con mercaptoetilamina y se mezcla con una cantidad equimolar del otro derivado de Fab'-TNB para formar el anticuerpo biespecífico. Los anticuerpos biespecíficos producidos pueden usarse como agentes para la inmovilización selectiva de enzimas.

El reciente progreso ha facilitado la recuperación directa de fragmentos Fab'-SH a partir de *E. coli,* que puede acoplarse químicamente para formar anticuerpos biespecíficos. Shalaby y col., J. Exp. Med., 175: 217-225 (1992) describen la producción de una molécula de anticuerpo biespecífico humanizado $F(ab')_2$. Cada fragmento Fab' se secretó por separado de E. coli y se sometió a acoplamiento químico dirigido *in vitro* para formar el anticuerpo biespecífico. El anticuerpo biespecífico así formado pudo unirse a las células que sobreexpresan el receptor ErbB2 y las células T humanas normales, así como desencadenar la actividad lítica de los linfocitos citotóxicos humanos contra objetivos de tumores de mama humanos.

También se han descrito diversas técnicas para elaborar y aislar fragmentos de anticuerpos biespecíficos directamente a partir de cultivos celulares recombinantes. Por ejemplo, se han producido anticuerpos biespecíficos usando cremalleras de leucina. Kostelny y col., J. Immunol., 148 (5): 1547-1553 (1992). Los péptidos con cremallera de leucina de las proteínas Fos y Jun se unieron a las porciones Fab' de dos anticuerpos diferentes mediante fusión génica. Los homodímeros de anticuerpos se redujeron en la región bisagra para formar monómeros y luego se reoxidaron para formar los heterodímeros de anticuerpos. Este método también se puede utilizar para la producción de homodímeros de anticuerpos. La tecnología de "diacuerpo" descrita por Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 90: 6444-6448 (1993) ha proporcionado un mecanismo alternativo para hacer fragmentos de anticuerpos biespecíficos. Los fragmentos comprenden un V_H conectado a un V_L por un enlazador que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios en la misma cadena. Por consiguiente, los dominios V_H y V_L de un fragmento se ven obligados a emparejarse con los dominios V_L y V_H complementarios de otro fragmento, formando así dos sitios de unión a antígeno. También se ha informado sobre otra estrategia para elaborar fragmentos de anticuerpos biespecíficos mediante el uso de dímeros de cadena sencilla Fv (sFv). Ver Gruber et al., J. Immunol., 152: 5368 (1994).

Se contemplan los anticuerpos con más de dos valencias. Por ejemplo, se pueden preparar anticuerpos triespecíficos. Tutt y col., J. Immunol. 147: 60 (1991). Un anticuerpo multivalente puede ser internalizado (y/o catabolizado) más rápido que un anticuerpo bivalente por una célula que expresa un antígeno al que se unen los anticuerpos. Los anticuerpos de la presente solicitud pueden ser anticuerpos multivalentes con tres o más sitios de unión a antígeno (por ejemplo, anticuerpos tetravalentes), que pueden producirse fácilmente mediante expresión recombinante de ácido nucleico que codifica las cadenas de polipéptidos del anticuerpo. El anticuerpo multivalente puede comprender un dominio de dimerización y tres o más sitios de unión a antígeno. El dominio de dimerización preferido comprende (o consiste en) una región Fc o una región bisagra. En este escenario, el anticuerpo comprenderá una región Fc y tres o más sitios de unión a antígeno amino terminal a la región Fc. El anticuerpo multivalente preferido en el presente documento comprende (o consiste en) tres a aproximadamente ocho, pero preferiblemente cuatro, sitios de unión a antígeno. El anticuerpo multivalente comprende al menos una cadena de polipéptidos (y preferiblemente dos cadenas de polipéptidos), en donde las cadenas de polipéptidos comprenden dos o más regiones variables. Por ejemplo, la cadena o cadenas polipeptídicas pueden comprender $VD1-(X_1)_n-VD2-(X2)_n-Fc$, en donde VD1 es una primera región variable, VD2 es una segunda región variable, Fc es una cadena polipeptídica de una región Fc, X_1 y X_2 representan un aminoácido o polipéptido, y n es 0 o 1. Por ejemplo, la cadena o cadenas de polipéptidos pueden comprender: enlazador flexible VH-CH1-cadena de región VH-CH1-Fc; o cadena de región VH-CH1-VH-CH1-Fc. El anticuerpo multivalente de la presente invención comprende además preferiblemente al menos dos (y preferiblemente cuatro) polipéptidos de región variable de cadena ligera. El anticuerpo multivalente en el presente documento puede, por ejemplo, comprender de aproximadamente dos a aproximadamente ocho polipéptidos de región variable de cadena ligera. Los polipéptidos de la región variable de la cadena ligera contemplados aquí comprenden una región variable de la cadena ligera y, opcionalmente, comprenden además un dominio C_L.

Los anticuerpos de la aplicación incluyen además anticuerpos de cadena sencilla. En aspectos particulares, los anticuerpos de la aplicación son anticuerpos internalizantes.

Se contemplan modificaciones en la secuencia de aminoácidos de los anticuerpos descritos en este documento. Por ejemplo, puede ser deseable mejorar la afinidad de unión y/u otras propiedades biológicas del

anticuerpo. Las variantes de secuencia de aminoácidos del anticuerpo pueden prepararse mediante la introducción de cambios de nucleótidos apropiados en un polinucleótido que codifica el anticuerpo, o una cadena del mismo, o mediante síntesis de péptidos. Dichas modificaciones incluyen, por ejemplo, deleciones y/o inserciones en y/o sustituciones de residuos dentro de las secuencias de aminoácidos del anticuerpo. Se puede hacer cualquier combinación de eliminación, inserción y sustitución para llegar al anticuerpo final, siempre que la construcción final posea las características deseadas. Los cambios de aminoácidos también pueden alterar los procesos postraduccionales del anticuerpo, como cambiar el número o la posición de los sitios de glucosilación. Cualquiera de las variaciones y modificaciones descritas anteriormente para los polipéptidos de la presente aplicación puede incluirse en los anticuerpos de la presente aplicación.

Un método útil para la identificación de ciertos residuos o regiones de un anticuerpo que son ubicaciones preferidas para la mutagénesis se denomina "mutagénesis de exploración de alanina" como se describe por Cunningham y Wells en Science, 244: 1081-1085 (1989). Aquí, se identifica un residuo o grupo de residuos diana (*p. ej.,* residuos cargados como arg, asp, his, lys y glu) y se reemplazan por un aminoácido neutro o cargado negativamente (lo más preferiblemente alanina o polialanina) para afectar el interacción de los aminoácidos con el antígeno PSCA. Esas ubicaciones de aminoácidos que demuestran sensibilidad funcional a las sustituciones luego se refinan mediante la introducción de otras variantes u otras en, o para, los sitios de sustitución. Por lo tanto, aunque el sitio para introducir una variación de secuencia de aminoácidos está predeterminado, la naturaleza de la mutación *per se* no tiene que estar predeterminada. Por ejemplo, para analizar el rendimiento de una mutación en un sitio determinado, se realiza un escaneo de ala o mutagénesis aleatoria en el codón o región diana y las variantes de anticuerpos expresadas se seleccionan para la actividad deseada.

Las inserciones de secuencia de aminoácidos incluyen fusiones amino y/o carboxilo terminales que varían en longitud desde un residuo a polipéptidos que contienen cien o más residuos, así como inserciones dentro de residuos de aminoácidos individuales o múltiples. Los ejemplos de inserciones terminales incluyen un anticuerpo con un residuo de metionilo N-terminal o el anticuerpo fusionado a un polipéptido citotóxico. Otras variantes de inserción de un anticuerpo incluyen la fusión al término N o C del anticuerpo a una enzima (por ejemplo, para ADEPT) o un polipéptido que aumenta la vida media en suero del anticuerpo.

Otro tipo de variante es una variante de sustitución de aminoácidos. Estas variantes tienen al menos un residuo de aminoácido en la molécula de anticuerpo reemplazada por un residuo diferente. Los sitios de mayor interés para la mutagénesis por sustitución incluyen las regiones hipervariables, pero también se contemplan alteraciones de FR. Se contemplan sustituciones conservativas y no conservativas.

Las modificaciones sustanciales en las propiedades biológicas del anticuerpo se realizan mediante sustituciones de selección que difieren significativamente en su efecto de mantener (a) la estructura del esqueleto del polipéptido en el área de la sustitución, por ejemplo, como una conformación en lámina o helicoidal, (b) la carga o hidrofobicidad de la molécula en el sitio diana, o (c) la mayor parte de la cadena lateral.

Cualquier residuo de cisteína que no esté involucrado en el mantenimiento de la conformación adecuada del anticuerpo también puede sustituirse, generalmente con serina, para mejorar la estabilidad oxidativa de la molécula y evitar la reticulación aberrante. A la inversa, pueden agregarse enlaces de cisteína al anticuerpo para mejorar su estabilidad (particularmente cuando el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo tal como un fragmento Fv).

Un tipo de variante de sustitución implica la sustitución de uno o más residuos de la región hipervariable de un anticuerpo original. Generalmente, la(s) variante(s) resultante(s) seleccionada(s) para un mayor desarrollo tendrá(n) propiedades biológicas mejoradas en relación con el anticuerpo original a partir del cual se generan. Una forma conveniente de generar tales variantes de sustitución implica la maduración de afinidad utilizando la presentación en fagos. Brevemente, varios sitios de regiones hipervariables (*p. ej.,* 6-7 sitios) se mutan para generar todas las sustituciones de amino posibles en cada sitio. Las variantes de anticuerpos así generadas se muestran de forma monovalente a partir de partículas de fagos filamentosos como fusiones al producto del gen III de M13 empaquetado dentro de cada partícula. Las variantes mostradas en fagos se seleccionan luego por su actividad biológica (por ejemplo, afinidad de unión) como se describe aquí. Para identificar los sitios candidatos de la región hipervariable para la modificación, se puede realizar la mutagénesis de exploración de alanina para identificar los residuos de la región hipervariable que contribuyen significativamente a la unión al antígeno. Alternativamente, o adicionalmente, puede ser beneficioso analizar una estructura cristalina del complejo antígeno-anticuerpo para identificar puntos de contacto entre el anticuerpo y un antígeno o célula infectada. Tales residuos de contacto y residuos vecinos son candidatos para la sustitución de acuerdo con las técnicas elaboradas aquí. Una vez que se generan tales variantes, el panel de variantes se somete a selección como se describe en el presente documento y los anticuerpos con propiedades superiores en uno o más ensayos relevantes se pueden seleccionar para un mayor desarrollo.

Otro tipo de variante de aminoácidos del anticuerpo altera el patrón de glucosilación original del anticuerpo. Por alteración se entiende la eliminación de uno o más restos carbohidrato que se encuentran en el anticuerpo, y/o añadiendo uno o más sitios de glicosilación que no están presentes en el anticuerpo. La glucosilación de anticuerpos

está típicamente enlazada a N o enlazada a O. Enlazado a N se refiere a la unión del resto de carbohidrato a la cadena lateral de un residuo de asparagina. Las secuencias de tripéptidos asparagina-X-serina y asparagina-X-treonina, donde X es cualquier aminoácido excepto prolina, son las secuencias de reconocimiento para la unión enzimática del resto de carbohidrato a la cadena lateral de asparagina. Por lo tanto, la presencia de cualquiera de estas secuencias de tripéptidos en un polipéptido crea un sitio de glucosilación potencial. La glicosilación ligada a O se refiere a la unión de uno de los azúcares N-aceilgalactosamina, galactosa o xilosa a un ácido hidroxiamino, más comúnmente serina o treonina, aunque también se puede usar 5-hidroxiprolina o 5-hidroxilisina. La adición de sitios de glicosilación al anticuerpo se realiza convenientemente alterando la secuencia de aminoácidos de modo que contenga una o más de las secuencias de tripéptidos descritas anteriormente (para sitios de glicosilación unidos a N). La alteración también puede realizarse mediante la adición o sustitución por uno o más residuos de serina o treonina a la secuencia del anticuerpo original (para sitios de glicosilación enlazados a O).

El anticuerpo de la aplicación se modifica con respecto a la función efectora, por ejemplo, para mejorar la citotoxicidad mediada por células dependientes de antígeno (ADCC) y/o la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) del anticuerpo. Esto se puede lograr mediante la introducción de una o más sustituciones de aminoácidos en una región Fc del anticuerpo. Alternativa o adicionalmente, se pueden introducir residuos de cisteína en la región Fc, permitiendo así la formación de enlaces disulfuro entre cadenas en esta región. El anticuerpo homodimérico así generado puede tener una capacidad de internalización mejorada y/o una mayor destrucción celular mediada por el complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Ver Caron et al., J. Exp Med. 176: 1191-1195 (1992) y Shopes, BJ Immunol. 148: 2918-2922 (1992). Los anticuerpos homodiméricos con actividad antiinfecciosa mejorada también se pueden preparar usando reticuladores heterobifuncionales como se describe en Wolff et al., Cancer Research 53: 2560-2565 (1993). Alternativamente, se puede diseñar un anticuerpo que tiene regiones Fc duales y, por lo tanto, puede tener capacidades mejoradas de lisis del complemento y ADCC. Ver Stevenson et al., Anti-Cancer Drug Design 3: 219-230 (1989). Para aumentar la vida media en suero del anticuerpo, se puede incorporar un epítopo de unión al receptor de rescate en el anticuerpo (especialmente un fragmento de anticuerpo) como se describe en la patente de EE.UU. Nº 5,739,277, por ejemplo. Como se usa en el presente documento, el término "epítopo de unión al receptor de rescate" se refiere a un epítopo de la región Fc de una molécula de IgG (por ejemplo, IgG 1, IgG 2, IgG 3 o IgG 4) que es responsable de aumentar el suero in vivo vida media de la molécula de IgG.

Los anticuerpos de la presente solicitud también pueden modificarse para incluir una etiqueta o etiqueta de epítopo, por ejemplo, para uso en aplicaciones de purificación o diagnóstico. La aplicación también se refiere a la terapia con inmunoconjugados que comprenden un anticuerpo conjugado con un agente anticancerígeno tal como un agente citotóxico o un agente inhibidor del crecimiento. Los agentes quimioterapéuticos útiles en la generación de tales inmunoconjugados se han descrito anteriormente.

Los conjugados de un anticuerpo y una o más toxinas de molécula pequeña, tales como una caliqueamicina, maytansinoides, un tricoteno y CC1065, y los derivados de estas toxinas que tienen actividad de toxina, también se contemplan en el presente documento.

En un aspecto, un anticuerpo (longitud completa o fragmentos) de la aplicación se conjuga con una o más moléculas maytansinoides. Los maytansinoides son inhibidores mitotóticos que actúan inhibiendo la polimerización de la tubulina. Maytansine se aisló por primera vez del arbusto de África oriental Maytenus serrata (patente de Estados Unidos N° 3,896,111). Posteriormente, se descubrió que ciertos microbios también producen maytansinoides, como el maytansinol y los ésteres de maytansinol C-3 (Patente de Estados Unidos Núm. 4,151,042). El maytansinol sintético y sus derivados y análogos se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nos 4,137,230; 4,248,870; 4,256,746; 4,260,608; 4,265,814; 4,294,757; 4,307,016; 4,308,268; 4,308,269; 4,309,428; 4,313,946; 4,315,929; 4,317,821; 4,322,348; 4,331,598; 4,361,650; 4,364,866; 4,424,219; 4,450,254; 4,362,663; y 4,371,533.

En un intento por mejorar su índice terapéutico, maytansina y maytansinoides se han conjugado con anticuerpos que se unen específicamente a los antígenos de células tumorales. Los inmunoconjugados que contienen maytansinoides y su uso terapéutico se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nos 5,208,020, 5,416,064 y la Patente Europea EP 0 425 235 B1. Liu y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 93: 8618-8623 (1996) describe inmunoconjugados que comprenden un maytansinoide designado DM1 unido al anticuerpo monoclonal C242 dirigido contra el cáncer colorrectal humano. Se encontró que el conjugado era altamente citotóxico hacia las células cultivadas de cáncer de colon y mostró actividad antitumoral en un ensayo de crecimiento tumoral in vivo.

Los conjugados anticuerpo-maytansinoide se preparan uniendo químicamente un anticuerpo a una molécula maytansinoide sin disminuir significativamente la actividad biológica del anticuerpo o de la molécula maytansinoide. Un promedio de 3-4 moléculas maytansinoides conjugadas por molécula de anticuerpo ha demostrado eficacia para mejorar la citotoxicidad de las células diana sin afectar negativamente la función o la solubilidad del anticuerpo, aunque se esperaría que incluso una molécula de toxina/anticuerpo mejore la citotoxicidad por el uso de anticuerpo desnudo Los maytansinoides son bien conocidos en la técnica y pueden sintetizarse mediante técnicas conocidas o aislarse de fuentes naturales. Maytansinoides adecuados se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nº 5,208,020 y en las otras patentes y publicaciones no patentadas mencionadas anteriormente. Los maytansinoides preferidos son

maytansinol y análogos de maytansinol modificados en el anillo aromático o en otras posiciones de la molécula de maytansinol, tales como varios ésteres de maytansinol.

Hay muchos grupos de enlace conocidos en la técnica para preparar conjugados de anticuerpos, incluidos, por ejemplo, los descritos en la patente de EE.UU. Nº 5,208,020 o Patente EP 0 425 235 B1, y Chari et al., Cancer Research 52: 127-131 (1992). Los grupos de enlace incluyen grupos disufida, grupos tioéter, grupos lábiles ácidos, grupos fotolabiles, grupos lábiles peptidasa, o grupos lábiles esterasa, como se describe en las patentes identificadas anteriormente, disulfuro y grupos tioéter preferidos.

Los inmunoconjugados pueden prepararse usando una variedad de agentes de acoplamiento de proteínas bifuncionales tales como N-succinimidilo-3-(2-piridilditio)propionato (SPDP), succinimidilo-4-(N-maleimidometilo)ciclohexano-1-carboxilato, iminotiolano (IT), derivados bifuncionales de imidoésteres (como dimetilo adipimidato HCL), ésteres activos (como disuccinimidilo suberato), aldehídos (como glutareldehído), compuestos de bis-azido (como bis (p-azidobenzoílo)hexanodiamina), bis-diazonio derivados (como bis-(p-diazoniumbenzoil)-etilenodiamina), diisocianatos (como tolueno 2,6-diisocianato) y compuestos de flúor bis-activos (como 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenceno). Los agentes de acoplamiento particularmente preferidos incluyen N-succinimidilo-3-(2-piridilditio)propionato (SPDP) (Carlsson et al., Biochem. J. 173: 723-737 [1978]) y N-succinimidilo-4-(2-piridiltio)pentanoato (SPP) para proporcionar un enlace disulfuro. Por ejemplo, se puede preparar una inmunotoxina de ricina como se describe en Vitetta et al., Science 238: 1098 (1987). El ácido 1-isotiocianatobencil-3-metildietilentriaminopentaacético marcado con carbono 14 (MX-DTPA) es un agente quelante ejemplar para la conjugación de radionucleótido con el anticuerpo. Ver WO94/11026. El enlazador puede ser un "enlazador escindible" que facilita la liberación del fármaco citotóxico en la célula. Por ejemplo, un enlazador ácido-lábil, Cancer Research 52: 127-131 (1992); Pat. Nº 5,208,020) se puede usar.

Otro inmunoconjugado de interés comprende un anticuerpo conjugado con una o más moléculas de caliqueamicina. La familia de antibióticos caliqueamicina es capaz de producir roturas de ADN bicatenario en concentraciones sub-picomolares. Para la preparación de conjugados de la familia de la caliqueamicina, véase la patente de EE.UU. Nºs 5,712,374, 5,714,586, 5,739,116, 5,767,285, 5,770,701, 5,770,710, 5,773,001, 5,877,296 (todos a American Cyanamid Company). Otra droga que el anticuerpo puede conjugar es QFA, que es un antifolato. Tanto la caliqueamicina como el QFA tienen sitios de acción intracelulares y no cruzan fácilmente la membrana plasmática. Por lo tanto, la absorción celular de estos agentes a través de la internalización mediada por anticuerpos mejora en gran medida sus efectos citotóxicos.

Los ejemplos de otros agentes que pueden conjugarse con los anticuerpos de la aplicación incluyen BCNU, estreptozoicina, vincristina y 5-fluorouracilo, la familia de agentes conocidos colectivamente como complejo LL-E33288 descrito en la patente de EE.UU. Nºs 5,053,394, 5,770,710, así como esperamicinas (Patente de Estados Unidos Nº 5,877,296).

Las toxinas enzimáticamente activas y los fragmentos de las mismas que se pueden usar incluyen, por ejemplo, cadena A de difteria, fragmentos activos no ligantes de toxina de difteria, cadena de exotoxina A (de Pseudomonas aeruginosa), cadena de ricina A, cadena de abrina A, cadena de modeccina A, alfa-sarcina, proteínas Aleurites fordii, proteínas de diantina, proteínas de Phytolaca americana (PAPI, PAPII y PAP-S), inhibidor de momordica charantia, inhibidor de curcina, crotina, inhibidor de sapaonaria officinalis, gelonina, mitogelina, restrictocina, fenomicina, enomicina y tricotecenos. Véase, por ejemplo, el documento WO 93/21232.

La presente solicitud incluye además un inmunoconjugado formado entre un anticuerpo y un compuesto con actividad nucleolítica (por ejemplo, una ribonucleasa o una endonucleasa de ADN tal como una desoxirribonucleasa; ADNsa).

Para la destrucción selectiva de células infectadas, el anticuerpo incluye un átomo altamente radiactivo. Hay una variedad de isótopos radiactivos disponibles para la producción de anticuerpos anti-PSCA radioconjugados. Los ejemplos incluyen At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Rc^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} e isótopos radiactivos de Lu. Cuando el conjugado se usa para el diagnóstico, puede comprender un átomo radioactivo para estudios de centellografía, por ejemplo tc^{99m} o I^{123}, o una etiqueta de espín para magnetología nuclear resonancia magnética (RMN) (también conocida como resonancia magnética, resonancia magnética), como yodo-123, yodo-131, indio-111, flúor-19, carbono-13, nitrógeno-15, oxígeno-17, gadolinio, manganeso o hierro.

La etiqueta de radio u otra se incorpora en el conjugado de formas conocidas. Por ejemplo, el péptido puede ser biosintetizado o puede sintetizarse mediante síntesis química de aminoácidos usando precursores de aminoácidos adecuados que implican, por ejemplo, flúor-19 en lugar de hidrógeno. Las etiquetas como tc^{99m} o I^{123}, Re^{186}, Re^{188} e In^{111} pueden unirse mediante un residuo de cisteína en el péptido. El itrio-90 puede unirse mediante un residuo de lisina. El método IODOGEN (Fraker et al. (1978) Biochem. Biophys. Res. Commun. 80: 49-57 se puede utilizar para incorporar yodo-123. "Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy" (Chatal, CRC Press 1989) describe otros métodos en detalle.

Alternativamente, se forma una proteína de fusión que comprende el anticuerpo y el agente citotóxico, por ejemplo, mediante técnicas recombinantes o síntesis de péptidos. La longitud del ADN puede comprender regiones respectivas que codifican las dos porciones del conjugado, adyacentes entre sí o separadas por una región que codifica un péptido conector que no destruye las propiedades deseadas del conjugado. Los anticuerpos de la presente solicitud también se usan en la terapia de profármacos mediada por enzimas dependientes de anticuerpos (ADET) conjugando el anticuerpo con una enzima activadora de profármacos que convierte un profármaco (*p. ej.,* un agente quimioterapéutico peptidílico, véase el documento WO81/01145) a un fármaco anticancerígeno activo (*véase, p. ej., el* documento WO 88/07378 y la patente de Estados Unidos Nº 4,975,278).

El componente enzimático del inmunoconjugado útil para ADEPT incluye cualquier enzima capaz de actuar sobre un profármaco de tal manera que lo convierta en su forma citotóxica más activa. Las enzimas que son útiles en el método de esta aplicación incluyen, pero no se limitan a, fosfatasa alcalina útil para convertir profármacos que contienen fosfato en fármacos libres; arilsulfatasa útil para convertir profármacos que contienen sulfato en fármacos libres; citosina desaminasa útil para convertir la 5-fluorocitosina no tóxica en el medicamento contra el cáncer, 5-fluorouracilo; proteasas, como serratia proteasa, termolisina, subtilisina, carboxipeptidasas y catepsinas (como catepsinas B y L), que son útiles para convertir profármacos que contienen péptidos en fármacos libres; D-alanilcarboxipeptidasas, útiles para convertir profármacos que contienen sustituyentes de aminoácidos D; enzimas de corte de carbohidratos tales como β-galactosidasa y neuraminidasa útiles para convertir profármacos glicosilados en fármacos libres; β-lactamasa útil para convertir fármacos derivados con β-lactamas en fármacos libres; y penicilina amidasas, tales como penicilina V amidasa o penicilina G amidasa, útiles para convertir fármacos derivados en sus nitrógenos de amina con grupos fenoxiacetilo o fenilacetilo, respectivamente, en fármacos libres. Alternativamente, los anticuerpos con actividad enzimática, también conocidos en la técnica como "abzimas", pueden usarse para convertir los profármacos de la aplicación en fármacos activos libres (véase, por ejemplo, Massey, Nature 328: 457-458 (1987)). Los conjugados anticuerpo-abzima se pueden preparar como se describe en el presente documento para el suministro de la abzima a una población celular infectada.

Las enzimas de esta aplicación pueden unirse covalentemente a los anticuerpos mediante técnicas bien conocidas en la técnica, tales como el uso de los reactivos de reticulación heterobifuncionales discutidos anteriormente. Alternativamente, las proteínas de fusión que comprenden al menos la región de unión al antígeno de un anticuerpo de la aplicación unida a al menos una porción funcionalmente activa de una enzima de la aplicación pueden construirse usando técnicas de ADN recombinante bien conocidas en la técnica (*véase*, por ejemplo, Neuberger et al. al., Nature, 312: 604-608 (1984).

Se contemplan otras modificaciones del anticuerpo en el presente documento. Por ejemplo, el anticuerpo puede estar unido a uno de una variedad de polímeros no proteicos, por ejemplo, polietilenglicol, polipropilenglicol, polioxialquilenos o copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol. El anticuerpo también puede quedar atrapado en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial (por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metilmetacilato), respectivamente) en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas), o en macroemulsiones Dichas técnicas se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, Oslo, A., Ed., (1980).

Los anticuerpos descritos en este documento también se formulan como inmunoliposomas. Un "liposoma" es una vesícula pequeña compuesta de varios tipos de lípidos, fosfolípidos y/o surfactante que es útil para administrar un medicamento a un mamífero. Los componentes del liposoma se disponen comúnmente en una formación de bicapa, similar a la disposición de los lípidos de las membranas biológicas. Los liposomas que contienen el anticuerpo se preparan por métodos conocidos en la técnica, tal como se describe en Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 82: 3688 (1985); Hwang y col., Proc. Natl Acad. Sci. EE.UU., 77: 4030 (1980); Pat. Nos 4,485,045 y 4,544,545; y WO97/38731 publicado el 23 de octubre de 1997. Los liposomas con tiempo de circulación mejorado se describen en la patente de EE.UU. Nº 5,013,556.

Liposomas particularmente útiles se pueden generar mediante el método de evaporación de fase inversa con una composición lipídica que comprende fosfatidilcolina, colesterol y fosfatidiletanolamina derivatizada con PEG (PEG-PE). Los liposomas se extruyen a través de filtros de tamaño de poro definidos para producir liposomas con el diámetro deseado. Los fragmentos Fab' del anticuerpo de la presente solicitud pueden conjugarse con los liposomas como se describe en Martin et al., J. Biol. Chem 257: 286-288 (1982) mediante una reacción de intercambio de disulfuro. Un agente quimioterapéutico está opcionalmente contenido dentro del liposoma. Ver Gabizon et al., J. National Cancer Inst. 81 (19) 1484 (1989). Los anticuerpos de la presente solicitud, o sus fragmentos, pueden poseer cualquiera de una variedad de características biológicas o funcionales. En ciertos aspectos, estos anticuerpos son anticuerpos específicos de la proteína VIH1, lo que indica que se unen específicamente o se unen preferentemente al VIH1 en comparación con una célula de control normal.

En aspectos particulares, un anticuerpo de la presente solicitud es un anticuerpo antagonista, que bloquea o inhibe parcial o totalmente una actividad biológica de un polipéptido o célula a la que se une específica o preferentemente. En otros aspectos, un anticuerpo de la presente solicitud es un anticuerpo inhibidor del crecimiento,

que bloquea o inhibe parcial o totalmente el crecimiento de una célula infectada a la que se une. En otro aspecto, un anticuerpo de la presente solicitud induce apoptosis. En otro aspecto más, un anticuerpo de la presente solicitud induce o promueve la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos o la citotoxicidad dependiente del complemento.

Las células o virus que expresan VIH1 descritos anteriormente se usan para seleccionar la muestra biológica obtenida de un paciente infectado con VIH1 en busca de anticuerpos que se unan preferentemente a los polipéptidos que expresan células VIH1 utilizando técnicas biológicas estándar. Por ejemplo, en ciertos aspectos, los anticuerpos pueden marcarse y detectarse la presencia de un marcador asociado con la célula, por ejemplo, usando análisis FMAT o FAC. En aspectos particulares, la muestra biológica es sangre, suero, plasma, lavado bronquial o saliva. Los métodos de la presente solicitud se pueden practicar usando técnicas de alto rendimiento.

Los anticuerpos humanos identificados pueden caracterizarse luego adicionalmente. Por ejemplo, los epítopos conformacionales particulares con los polipéptidos de VIH1 que son necesarios o suficientes para la unión del anticuerpo pueden determinarse, por ejemplo, usando mutagénesis dirigida al sitio de polipéptidos de VIH1 expresados. Estos métodos pueden adaptarse fácilmente para identificar anticuerpos humanos que se unen a cualquier proteína expresada en una superficie celular. Además, estos métodos pueden adaptarse para determinar la unión del anticuerpo al virus en sí mismo, en oposición a una célula que expresa VIH1 recombinante o infectada con el virus.

Las secuencias de polinucleótidos que codifican los anticuerpos, regiones variables de los mismos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos pueden subclonarse en vectores de expresión para la producción recombinante de anticuerpos anti-VIH1 humanos. En un aspecto, esto se logra mediante la obtención de células mononucleares del paciente a partir del suero que contiene el anticuerpo VIH1 identificado; producir clones de células B a partir de las células mononucleares; inducir a las células B a convertirse en células plasmáticas productoras de anticuerpos; y el cribado de los sobrenadantes producidos por las células plasmáticas para determinar si contiene el anticuerpo VIH1. Una vez que se identifica un clon de células B que produce un anticuerpo contra el VIH1, se realiza una reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) para clonar los ADN que codifican las regiones variables o porciones del anticuerpo contra el VIH1. Estas secuencias se subclonan luego en vectores de expresión adecuados para la producción recombinante de anticuerpos humanos contra el VIH1. La especificidad de unión puede confirmarse determinando la capacidad del anticuerpo recombinante para unirse a las células que expresan el polipéptido VIH1.

En aspectos particulares de los métodos descritos en este documento, las células B aisladas de sangre periférica o ganglios linfáticos se clasifican, por ejemplo, en base a que son positivas para CD19, y se colocan en placas, por ejemplo, tan bajas como una especificidad de célula única por pocillo, por ejemplo, en configuraciones de 96, 384 o 1536 pozos. Se induce que las células se diferencien en células productoras de anticuerpos, por ejemplo, células plasmáticas, y los sobrenadantes de cultivo se cosechan y se analizan para determinar su unión a las células que expresan el polipéptido del agente infeccioso en su superficie usando, por ejemplo, análisis FMAT o FACS. Luego, los pocillos positivos se someten a RT-PCR de pocillos completos para amplificar las regiones variables de la cadena pesada y ligera de la molécula de IgG expresada por las células plasmáticas hijas clonales. Los productos de PCR resultantes que codifican las regiones variables de la cadena pesada y ligera, o porciones de los mismos, se subclonan en vectores de expresión de anticuerpos humanos para expresión recombinante. Luego, los anticuerpos recombinantes resultantes se prueban para confirmar su especificidad de unión original y se pueden analizar adicionalmente para determinar la especificidad de pan a través de diversas cepas de aislados del agente infeccioso.

Por lo tanto, en un aspecto, un método de identificación de anticuerpos contra VIH1 se practica de la siguiente manera. Primero, los ADNc de VIH1 de longitud completa o aproximadamente de longitud completa se transfectan en una línea celular para la expresión de polipéptidos de VIH1. En segundo lugar, las muestras individuales de suero o plasma humano se analizan para detectar anticuerpos que se unen a los polipéptidos VIH1 expresados en células. Y, por último, los MAb derivados de individuos con plasma o suero positivo se caracterizan por unirse a los mismos polipéptidos de VIH1 expresados en células. Se puede realizar una definición más detallada de las especificidades finas de los MAb en este punto.

Los polinucleótidos que codifican los anticuerpos contra el VIH1 o partes de los mismos de la presente solicitud pueden aislarse de las células que expresan los anticuerpos contra el VIH1, de acuerdo con los métodos disponibles en la técnica y descritos aquí, incluida la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa usando cebadores específicos para regiones conservadas de humanos polipéptidos de anticuerpos. Por ejemplo, las regiones variables de la cadena ligera y la cadena pesada pueden clonarse de la célula B de acuerdo con las técnicas de biología molecular descritas en el documento WO 92/02551; Patente de Estados Unidos Nº 5,627,052; o Babcook y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 93: 7843-48 (1996). En ciertos aspectos, los polinucleótidos que codifican todas o una región de las regiones variables de cadena pesada y ligera de la molécula de IgG expresada por las células plasmáticas hijas clonales que expresan el anticuerpo VIH1 se subclonan y secuencian. La secuencia del polipéptido codificado puede determinarse fácilmente a partir de la secuencia de polinucleótidos.

Los polinucleótidos aislados que codifican un polipéptido de la presente solicitud pueden subclonarse en un vector de expresión para producir de manera recombinante anticuerpos y polipéptidos de la presente aplicación, usando procedimientos conocidos en la técnica y descritos aquí.

Las propiedades de unión de un anticuerpo (o fragmento del mismo) a polipéptidos de VIH1 o células o tejidos infectados con HIv1 generalmente se pueden determinar y evaluar usando métodos de inmunodetección que incluyen, por ejemplo, ensayos basados en inmunofluorescencia, tales como inmunohistoquímica (IHC) y/o clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS). Los métodos de inmunoensayo pueden incluir controles y procedimientos para determinar si los anticuerpos se unen específicamente a los polipéptidos VIH1 de uno o más clados o cepas específicas de VIH, y no reconocen o reaccionan de forma cruzada con las células de control normales.

Después de la selección previa de suero para identificar pacientes que producen anticuerpos contra un agente infeccioso o polipéptido del mismo, por ejemplo, VIH1, los métodos de la presente solicitud típicamente incluyen el aislamiento o purificación de células B de una muestra biológica obtenida previamente de un paciente o sujeto. El paciente o el sujeto pueden ser diagnosticados actualmente o previamente con o sospechar o tener una enfermedad o infección en particular, o el paciente o el sujeto puede considerarse libre o una enfermedad o infección en particular. Típicamente, el paciente o sujeto es un mamífero y, en aspectos particulares, un ser humano. La muestra biológica puede ser cualquier muestra que contenga células B, incluidos, entre otros, tejido ganglionar o ganglio linfático, derrames pleurales, sangre periférica, ascitis, tejido tumoral o líquido cefalorraquídeo (LCR). En varios aspectos, las células B se aíslan de diferentes tipos de muestras biológicas, como una muestra biológica afectada por una enfermedad o infección en particular. Sin embargo, se entiende que cualquier muestra biológica que comprenda células B puede usarse para cualquiera de los aspectos de la presente solicitud.

Una vez aisladas, las células B son inducidas a producir anticuerpos, por ejemplo, cultivando las células B en condiciones que soportan la proliferación o desarrollo de células B en un plasmacito, plasmablast o plasma. Luego, los anticuerpos se seleccionan, típicamente usando técnicas de alto rendimiento, para identificar un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno diana, por ejemplo, un tejido, célula, agente infeccioso o polipéptido particular. En ciertos aspectos, se desconoce el antígeno específico, por ejemplo, el polipéptido de la superficie celular unido por el anticuerpo, mientras que en otros aspectos, se conoce el antígeno específicamente unido por el anticuerpo.

Según la presente solicitud, las células B pueden aislarse de una muestra biológica, por ejemplo, una muestra de tumor, tejido, sangre periférica o ganglio linfático, por cualquier medio conocido y disponible en la técnica. Las células B se clasifican típicamente por FACS en función de la presencia en su superficie de un marcador específico de células B, por ejemplo, CD19, CD138 y/o lgG de superficie. Sin embargo, se pueden emplear otros métodos conocidos en la técnica, tales como, *p. ej.,* purificación de columna usando perlas magnéticas CD19 o perlas magnéticas específicas de lgG, seguido de elución de la columna. Sin embargo, el aislamiento magnético de las células B que utilizan cualquier marcador puede provocar la pérdida de ciertas células B. Por lo tanto, en ciertos aspectos, las células aisladas no se clasifican sino que, en cambio, las células mononucleares purificadas con phicol aisladas del tumor se colocan directamente en placas al número apropiado o deseado de especificidades por pozo.

Para identificar las células B que producen un anticuerpo infeccioso específico del agente, las células B se colocan típicamente en placas de baja densidad (por ejemplo, una especificidad de célula única por pocillo, 1-10 células por pocillo, 10-100 células por bien, 1-100 células por pozo, menos de 10 células por pozo o menos de 100 células por pozo) en placas de múltiples pocillos o microtitulación, por ejemplo, en configuraciones de 96, 384 o 1536 pozos. Cuando las células B se colocan inicialmente en una densidad superior a una célula por pocillo, los métodos de la presente solicitud pueden incluir el paso de diluir posteriormente las células en un pozo identificado como productor de un anticuerpo específico de antígeno, hasta una especificidad de célula única por se logra bien, facilitando así la identificación de la célula B que produce el anticuerpo antígeno específico. Los sobrenadantes celulares o una porción de los mismos y/o las células pueden congelarse y almacenarse para futuras pruebas y recuperación posterior de polinucleótidos de anticuerpos.

En ciertos aspectos, las células B se cultivan en condiciones que favorecen la producción de anticuerpos por las células B. Por ejemplo, las células B pueden cultivarse en condiciones favorables para la proliferación y diferenciación de células B para producir plasmablastos, plasmacitos o células plasmáticas productoras de anticuerpos. En aspectos particulares, las células B se cultivan en presencia de un mitógeno de células B, como lipopolisacárido (LPS) o ligando CD40. En un aspecto específico, las células B se diferencian de las células productoras de anticuerpos al cultivarlas con células de alimentación y/u otros activadores de células B, como el ligando CD40.

Los sobrenadantes de cultivo celular o los anticuerpos obtenidos a partir de los mismos pueden analizarse para determinar su capacidad de unirse a un antígeno diana, utilizando métodos de rutina disponibles en la técnica, incluidos los descritos en este documento. En aspectos particulares, los sobrenadantes de cultivo se analizan para detectar la presencia de anticuerpos que se unen a un antígeno diana utilizando métodos de alto rendimiento. Por ejemplo, las células B pueden cultivarse en placas de microtitulación de pocillos múltiples, de modo que los manipuladores de placas robóticas pueden usarse para muestrear simultáneamente sobrenadantes de células

múltiples y analizar la presencia de anticuerpos que se unen a un antígeno diana. En aspectos particulares, los antígenos se unen a perlas, por ejemplo, perlas paramagnéticas o de látex) para facilitar la captura de complejos de anticuerpo/antígeno. En otros aspectos, los antígenos y los anticuerpos están marcados con fluorescencia (con diferentes etiquetas) y el análisis FACS se realiza para identificar la presencia de anticuerpos que se unen al antígeno diana. En un aspecto, la unión de anticuerpos se determina usando análisis e instrumentación FMAT™ (Applied Biosystems, Foster City, CA). FMAT™ es una plataforma macroconfocal de fluorescencia para el cribado de alto rendimiento, que mezcla y lee ensayos no radiactivos utilizando células vivas o perlas.

En el contexto de comparar la unión de un anticuerpo a un antígeno diana particular (por ejemplo, una muestra biológica tal como tejido o células infectadas, o agentes infecciosos) en comparación con una muestra de control (por ejemplo, una muestra biológica tal como no infectada células, o un agente infeccioso diferente), en varios aspectos, se considera que el anticuerpo se une preferentemente a un antígeno diana particular si al menos dos veces, al menos tres veces, al menos cinco veces o al menos diez veces más el anticuerpo se une al antígeno diana particular en comparación con la cantidad que se une a una muestra de control.

Los polinucleótidos que codifican cadenas de anticuerpos, regiones variables de los mismos o fragmentos de los mismos, pueden aislarse de las células utilizando cualquier medio disponible en la técnica. En un aspecto, los polinucleótidos se aíslan usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), por ejemplo, la transcripción inversa-PCR (RT-PCR) usando cebadores oligonucleotídicos que se unen específicamente a secuencias de polinucleótidos que codifican cadenas pesadas o ligeras o sus complementos usando procedimientos de rutina disponibles en la técnica. En un aspecto, los pocillos positivos se someten a RT-PCR de pocillos enteros para amplificar las regiones variables de la cadena pesada y ligera de la molécula de IgG expresada por las células plasmáticas hijas clonales. Estos productos de PCR pueden secuenciarse.

Los productos de PCR resultantes que codifican las regiones variables de la cadena pesada y ligera o porciones de las mismas se subclonan luego en vectores de expresión de anticuerpos humanos y se expresan de forma recombinante de acuerdo con procedimientos de rutina en la técnica (*véase*, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 7,112,439). Las moléculas de ácido nucleico que codifican un anticuerpo específico de tumor o fragmento del mismo, como se describe en el presente documento, pueden propagarse y expresarse de acuerdo con cualquiera de una variedad de procedimientos bien conocidos para la escisión, ligadura, transformación y transfección de ácido nucleico. Por lo tanto, en ciertos aspectos, se puede preferir la expresión de un fragmento de anticuerpo en una célula huésped procariota, como *Escherichia coli* (*véase*, por ejemplo, Pluckthun et al., Methods Enzymol. 178: 497-515 (1989)). En ciertos otros aspectos, la expresión del anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo puede preferirse en una célula huésped eucariota, que incluye levadura (por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae, Schizosaccharomyces pombe* y *Pichia pastoris)*; células animales (incluidas células de mamífero); o células vegetales. Los ejemplos de células animales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, células de mieloma, COS, CHO o hibridoma. Los ejemplos de células vegetales incluyen células de tabaco, maíz, soja y arroz. Mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica y basados en la presente descripción, se puede diseñar un vector de ácido nucleico para expresar secuencias extrañas en un sistema huésped particular, y luego secuencias de polinucleótidos que codifican el anticuerpo específico del tumor (o fragmento del mismo) puede ser insertado Los elementos reguladores variarán según el huesped particular.

Uno o más vectores de expresión replicables que contienen un polinucleótido que codifica una región variable y/o constante pueden prepararse y usarse para transformar una línea celular apropiada, por ejemplo, una línea celular de mieloma no productora, como una línea NSO de ratón o una bacteria, como *E. coli*, en donde se producirá el anticuerpo. Para obtener una transcripción y traducción eficientes, la secuencia de polinucleótidos en cada vector debe incluir secuencias reguladoras apropiadas, particularmente una secuencia promotora y líder unida operativamente a la secuencia de la región variable. Generalmente, los métodos particulares para producir anticuerpos de esta manera son bien conocidos y se usan habitualmente. Por ejemplo, procedimientos de biología molecular son descritos por Sambrook et al. (Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Nueva York, 1989; *véase* también Sambrook et al., 3ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Nueva York, (2001)). Aunque no es necesario, en ciertos aspectos, las regiones de polinucleótidos que codifican los anticuerpos recombinantes pueden secuenciarse. La secuenciación de ADN se puede realizar como se describe en Sanger et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 74: 5463 (1977)) y el manual de secuenciación de plc de Amersham International e incluyendo mejoras al mismo.

En aspectos particulares, los anticuerpos recombinantes resultantes o los fragmentos de los mismos se prueban luego para confirmar su especificidad original y se pueden analizar adicionalmente para determinar la especificidad de pan, por ejemplo, con agentes infecciosos relacionados. En aspectos particulares, un anticuerpo identificado o producido de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento se analiza para determinar la muerte celular mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) o apoptosis, y/o su capacidad para internalizarse.

La presente solicitud, en otros aspectos, proporciona composiciones de polinucleótidos. En algunos aspectos, estos polinucleótidos codifican un polipéptido de la aplicación, por ejemplo, una región de una cadena variable de un

anticuerpo que se une al VIH1. Los polinucleótidos de la aplicación son moléculas de ADN monocatenario (codificante o antisentido) o bicatenario (genómico, ADNc o sintético) o ARN. Las moléculas de ARN incluyen, pero no se limitan a, moléculas de ARNn, que contienen intrones y corresponden a una molécula de ADN de manera individual, y moléculas de ARNm, que no contienen intrones. Alternativamente, o además, las secuencias codificantes o no codificantes están presentes dentro de un polinucleótido de la presente solicitud. También alternativamente, o además, un polinucleótido está unido a otras moléculas y/o materiales de soporte de la aplicación. Los polinucleótidos de la aplicación se usan, por ejemplo, en ensayos de hibridación para detectar la presencia de un anticuerpo VIH1 en una muestra biológica, y en la producción recombinante de polipéptidos de la aplicación. Además, la aplicación incluye todos los polinucleótidos que codifican cualquier polipéptido de la presente solicitud.

En otros aspectos relacionados, la solicitud proporciona variantes de polinucleótidos que tienen identidad sustancial con las secuencias de 1443_C16 (PG16) (TCN-116), 1503 H05 (PG16) (TCN-119), 1456 A12 (PG16) (TCN-117), 1469 M23 (PG16) (TCN-118), 1489 _I13 (PG16) (TCN-120), 1480_I08 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14), 1495_C14 (PGC14), 1496_C09 (PG9) (TCN)-109), 4838_L06 (PGT-121), 4873_E03 (PGT-121), 4877_D15 (PGT-122), 4858_P08 (PGT-123), 6123_A06 (PGT-125), 5141_B17 (PGT-126), 5145_B14 (PGT- 127), 5114_A19 (PGT-128), 5147_N06 (PGT- 130), 5136_H01 (PGT-131), 5343_B08 (PGT-135), 5344_E16 (PGT-135), 5329_C19 (PGT-136), 5366_P21 (PGT-136)), 4964_G22 (PGT-141), 5345_I01 (PGT-137), 4993_K13 (PGT-141), 4995_E20 (PGT-142), 4980_N08 (PGT-143), 4970_K22 (PGT-144), 4995_P16 (PGT-145), 4835_F12 (PGT-124), 4869-K15 (PGT-133), 4876_M06 (PGT-134), 5131_A17 (PGT-132), 5138_G07 (PGT-138), 5120_N10 (PGT-139), 6831_A21 (PGT-151), 6889_I17 (PGT-152), 6891_F06 (PGT-153), 6843_G20 (PGT-154), 6892_D19 (PGT-155), 6808_B09 (PGT-156), 6892_C23 (PGT-157) y/o 6881_N05 (PGT-158), por ejemplo, aquellos que comprenden al menos 70% de identidad de secuencia, preferiblemente al menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% o más, identidad de secuencia en comparación con una secuencia de polinucleótidos de esta aplicación, según se determina usando los métodos descritos en el presente documento (por ejemplo, análisis BLAST usando parámetros estándar). Un experto en esta técnica reconocerá que estos valores pueden ajustarse apropiadamente para determinar la identidad correspondiente de proteínas codificadas por dos secuencias de nucleótidos teniendo en cuenta la degeneración de codones, la similitud de aminoácidos, el posicionamiento del marco de lectura y similares. Sin embargo, la presente invención está dirigida específicamente al anticuerpo monoclonal anti-VIH humano 4876_M06 (PGT-134) que tiene una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 435 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 440.

Típicamente, las variantes de polinucleótidos contienen una o más sustituciones, adiciones, deleciones y/o inserciones, preferiblemente de tal manera que las propiedades de unión inmunogénica del polipéptido codificado por el polinucleótido variante no disminuyan sustancialmente en relación con un polipéptido codificado por una secuencia de polinucleótidos específicamente establecido en este documento.

En aspectos adicionales, la presente solicitud proporciona fragmentos de polinucleótidos que comprenden varias longitudes de tramos contiguos de secuencia idénticos o complementarios a una o más de las secuencias descritas aquí. Por ejemplo, esta aplicación proporciona polinucleótidos que comprenden al menos aproximadamente 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500 o 1000 o más nucleótidos contiguos de uno o más de las secuencias descritas aquí, así como todas las longitudes intermedias entre ellas. Como se usa aquí, el término "longitudes intermedias" se entiende para describir cualquier longitud entre los valores citados, tal como 16, 17, 18, 19, *etc.;* 21, 22, 23, *etc.;* 30, 31, 32, *etc.;* 50, 51, 52, 53, *etc.;* 100, 101, 102, 103, *etc.;* 150, 151, 152, 153, *etc.;* incluyendo todos los enteros hasta 200-500; 500-1,000, y similares.

En otro aspecto de la aplicación, se proporcionan composiciones de polinucleótidos que son capaces de hibridarse en condiciones de rigurosidad moderada a alta a una secuencia de polinucleótidos proporcionada en este documento, o un fragmento de la misma, o una secuencia complementaria de la misma. Las técnicas de hibridación son bien conocidas en la técnica de la biología molecular. Para fines de ilustración, las condiciones moderadamente estrictas adecuadas para probar la hibridación de un polinucleótido de esta aplicación con otros polinucleótidos incluyen prelavado en una solución de 5 X SSC, SDS al 0,5%, EDTA 1,0 mM (pH 8,0); hibridación a 50°C-60°C, 5 X SSC, durante la noche; seguido de lavar dos veces a 65°C durante 20 minutos con cada uno de SSC 2X, 0,5X y 0,2X que contenga SDS al 0,1%. Un experto en la materia comprenderá que la rigurosidad de la hibridación puede manipularse fácilmente, tal como alterando el contenido de sal de la solución de hibridación y/o la temperatura a la que se realiza la hibridación. Por ejemplo, en otro aspecto, las condiciones de hibridación altamente estrictas adecuadas incluyen las descritas anteriormente, con la excepción de que la temperatura de hibridación aumenta, por ejemplo, a 60-65°C o 65-70°C.

En algunos aspectos, el polipéptido codificado por la variante o fragmento de polinucleótido tiene la misma especificidad de unión (es decir, se une específica o preferentemente al mismo epítopo o cepa de VIH) que el polipéptido codificado por el polinucleótido nativo. En ciertos aspectos, los polinucleótidos descritos anteriormente, por ejemplo, variantes de polinucleótidos, fragmentos y secuencias de hibridación, codifican polipéptidos que tienen un nivel de actividad de unión de al menos aproximadamente 50%, preferiblemente al menos aproximadamente 70%, y más preferiblemente al menos aproximadamente 90% de eso para una secuencia de polipéptidos específicamente establecida aquí.

Los polinucleótidos de la presente solicitud, o fragmentos de los mismos, independientemente de la longitud de la secuencia codificante en sí, pueden combinarse con otras secuencias de ADN, tales como promotores, señales de poliadenilación, sitios de enzimas de restricción adicionales, sitios de clonación múltiple, otros códigos segmentos y similares, de modo que su longitud total puede variar considerablemente. Se emplea un fragmento de ácido nucleico de casi cualquier longitud, estando la longitud total preferiblemente limitada por la facilidad de preparación y uso en el protocolo de ADN recombinante pretendido. Por ejemplo, segmentos polinucleotídicos ilustrativos con longitudes totales de aproximadamente 10.000, aproximadamente 5000, aproximadamente 3000, aproximadamente 2.000, aproximadamente 1.000, aproximadamente 500, aproximadamente 200, aproximadamente 100, aproximadamente 50 pares de bases de longitud y similares, (incluidas todas las longitudes intermedias) se incluyen en muchas implementaciones de esta aplicación.

Los expertos en la técnica apreciarán que, como resultado de la degeneración del código genético, existen múltiples secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como se describe en el presente documento. Algunos de estos polinucleótidos tienen una homología mínima con la secuencia de nucleótidos de cualquier gen nativo. No obstante, la aplicación contempla específicamente los polinucleótidos que codifican un polipéptido de la presente solicitud pero que varían debido a diferencias en el uso de codones. Además, los alelos de los genes que incluyen las secuencias de polinucleótidos se proporcionan aquí. Los alelos son genes endógenos que se alteran como resultado de una o más mutaciones, como deleciones, adiciones y/o sustituciones de nucleótidos. El ARNm y la proteína resultantes pueden, pero no necesariamente, tener una estructura o función alterada. Los alelos pueden identificarse utilizando técnicas estándar (como hibridación, amplificación y/o comparación de secuencias de bases de datos).

En ciertos aspectos de la presente solicitud, la mutagénesis de las secuencias polinucleotídicas descritas se realiza para alterar una o más propiedades del polipéptido codificado, como su especificidad de unión o fuerza de unión. Las técnicas para la mutagénesis son bien conocidas en la técnica y se usan ampliamente para crear variantes de polipéptidos y polinucleótidos. Se emplea un enfoque de mutagénesis, tal como mutagénesis específica de sitio, para la preparación de variantes y/o derivados de los polipéptidos descritos en este documento. Mediante este enfoque, se realizan modificaciones específicas en una secuencia de polipéptidos mediante mutagénesis de los polinucleótidos subyacentes que los codifican. Estas técnicas proporcionan un enfoque directo para preparar y probar variantes de secuencia, por ejemplo, incorporando una o más de las consideraciones anteriores, mediante la introducción de uno o más cambios de secuencia de nucleótidos en el polinucleótido.

La mutagénesis específica del sitio permite la producción de mutantes mediante el uso de secuencias de oligonucleótidos específicos que incluyen la secuencia de nucleótidos de la mutación deseada, así como un número suficiente de nucleótidos adyacentes, para proporcionar una secuencia cebadora de suficiente tamaño y complejidad de secuencia para formar un dúplex estable en ambos lados de la unión de eliminación que se atraviesa. Las mutaciones se emplean en una secuencia de polinucleótidos seleccionada para mejorar, alterar, disminuir, modificar o cambiar las propiedades del propio polinucleótido y/o alterar las propiedades, actividad, composición, estabilidad o secuencia primaria del polipéptido codificado.

En otros aspectos de la presente solicitud, las secuencias de polinucleótidos proporcionadas en el presente documento se usan como sondas o cebadores para la hibridación de ácido nucleico, por ejemplo, como cebadores de PCR. La capacidad de tales sondas de ácido nucleico para hibridarse específicamente con una secuencia de interés les permite detectar la presencia de secuencias complementarias en una muestra dada. Sin embargo, la aplicación abarca otros usos, como el uso de la información de secuencia para la preparación de cebadores de especies mutantes, o cebadores para usar en la preparación de otras construcciones genéticas. Como tal, los segmentos de ácido nucleico de la aplicación que incluyen una región de secuencia de al menos aproximadamente una secuencia contigua larga de 15 nucleótidos que tiene la misma secuencia que, o es complementaria a, una secuencia contigua larga de 15 nucleótidos descrita en el presente documento es particularmente útil. Secuencias contiguas idénticas o complementarias más largas, por ejemplo, las de aproximadamente 20, 30, 40, 50, 100, 200, 500, 1000 (incluidas todas las longitudes intermedias), incluidas las secuencias de longitud completa, y todas las longitudes intermedias, también se utilizan en ciertos aspectos.

Moléculas de polinucleótidos que tienen regiones de secuencia que consisten en tramos contiguos de nucleótidos de 10-14, 15-20, 30, 50, o incluso de 100-200 nucleótidos más o menos (incluyendo también longitudes intermedias), idénticos o complementarios a una secuencia de polinucleótidos descritos aquí, se contemplan particularmente como sondas de hibridación para uso en, por ejemplo, transferencia Southern y Northern, y/o cebadores para uso en, por ejemplo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El tamaño total del fragmento, así como el tamaño del (de los) tramo(s) complementario(s), depende en última instancia del uso o aplicación prevista del segmento particular de ácido nucleico. Los fragmentos más pequeños se usan generalmente en aspectos de hibridación, en los que la longitud de la región complementaria contigua puede variar, como entre aproximadamente 15 y aproximadamente 100 nucleótidos, pero se pueden usar tramos de complementariedad contiguos más grandes, de acuerdo con la longitud de las secuencias complementarias que uno desea detectar.

El uso de una sonda de hibridación de aproximadamente 15-25 nucleótidos de longitud permite la formación

de una molécula dúplex que es estable y selectiva. Sin embargo, generalmente se prefieren las moléculas que tienen secuencias complementarias contiguas sobre tramos de más de 12 bases de longitud, para aumentar la estabilidad y la selectividad del híbrido, y así mejorar la calidad y el grado de moléculas híbridas específicas obtenidas. Generalmente se prefieren las moléculas de ácido nucleico que tienen tramos complementarios de genes de 15 a 25 nucleótidos contiguos, o incluso más largos donde se desee.

Las sondas de hibridación se seleccionan de cualquier parte de cualquiera de las secuencias descritas aquí. Todo lo que se requiere es revisar las secuencias establecidas en este documento, o en cualquier parte continua de las secuencias, desde aproximadamente 15-25 nucleótidos de longitud hasta y incluida la secuencia de longitud completa, que se desea utilizar como sonda o cebador. La elección de las secuencias de sonda y cebador se rige por varios factores. Por ejemplo, uno puede desear emplear cebadores desde el final de la secuencia total.

El polinucleótido de la presente solicitud, o fragmentos o variantes del mismo, se preparan fácilmente, por ejemplo, sintetizando directamente el fragmento por medios químicos, como se practica comúnmente usando un sintetizador de oligonucleótidos automatizado. Además, los fragmentos se obtienen mediante la aplicación de la tecnología de reproducción de ácido nucleico, como la tecnología PCR™ de la Patente de Estados Unidos 4,683,202, mediante la introducción de secuencias seleccionadas en vectores recombinantes para la producción recombinante, y mediante otras técnicas de ADN recombinante generalmente conocidas por los expertos en la técnica de biología molecular.

La solicitud proporciona vectores y células huésped que comprenden un ácido nucleico de la presente aplicación, así como técnicas recombinantes para la producción de un polipéptido de la presente aplicación. Los vectores de la aplicación incluyen aquellos capaces de replicarse en cualquier tipo de célula u organismo, incluidos, por ejemplo, plásmidos, fagos, cósmidos y mini cromosomas. En otros aspectos, los vectores que comprenden un polinucleótido de la presente solicitud son vectores adecuados para la propagación o replicación del polinucleótido, o vectores adecuados para expresar un polipéptido de la presente aplicación. Tales vectores son conocidos en la técnica y están disponibles comercialmente.

Los polinucleótidos de la presente solicitud se sintetizan, enteros o en partes, que luego se combinan, y se insertan en un vector usando técnicas rutinarias de biología molecular y celular, que incluyen, por ejemplo, subclonar el polinucleótido en un vector linealizado usando sitios de restricción y restricción apropiados. enzimas Los polinucleótidos de la presente solicitud se amplifican por reacción en cadena de la polimerasa usando cebadores oligonucleotídicos complementarios a cada cadena del polinucleótido. Estos cebadores también incluyen sitios de escisión de enzimas de restricción para facilitar la subclonación en un vector. Los componentes del vector replicable generalmente incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: una secuencia señal, un origen de replicación y uno o más marcadores o genes seleccionables.

Para expresar un polipéptido de la presente solicitud, las secuencias de nucleótidos que codifican el polipéptido, o equivalentes funcionales, se insertan en un vector de expresión apropiado, es decir, un vector que contiene los elementos necesarios para la transcripción y traducción de la secuencia de codificación insertada. Los métodos bien conocidos por los expertos en la técnica se usan para construir vectores de expresión que contienen secuencias que codifican un polipéptido de interés y elementos de control transcripcionales y traduccionales apropiados. Estos métodos incluyen técnicas de ADN recombinante *in vitro,* técnicas sintéticas y recombinación genética *in vivo.* Dichas técnicas se describen, por ejemplo, en Sambrook, J., et al. (1989) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview, NY, y Ausubel, FM et al. (1989) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Nueva York. NY

Se utiliza una variedad de sistemas de expresión vector/huésped para contener y expresar secuencias de polinucleótidos. Estos incluyen, pero no se limitan a, microorganismos tales como bacterias transformadas con vectores de expresión de ADN recombinante de bacteriófagos, plásmidos o cósmidos recombinantes; levadura transformada con vectores de expresión de levadura; sistemas de células de insectos infectados con vectores de expresión de virus (por ejemplo, baculovirus); sistemas de células vegetales transformados con vectores de expresión de virus (por ejemplo, virus de mosaico de coliflor, CaMV; virus de mosaico de tabaco, TMV) o con vectores de expresión bacterianos (por ejemplo, plásmidos Ti o pBR322); o sistemas de células animales.

En un aspecto, las regiones variables de un gen que expresa un anticuerpo monoclonal de interés se amplifican a partir de una célula de hibridoma usando cebadores de nucleótidos. Estos cebadores son sintetizados por un experto en la materia, o pueden adquirirse de fuentes disponibles comercialmente (*véase*, por ejemplo, Stratagene (La Jolla, California), que vende cebadores para amplificar regiones variables humanas y de ratón. Los cebadores se usan para amplificar regiones variables de cadena pesada o ligera, que luego se insertan en vectores como ImmunoZAP™ H o ImmunoZAP™ L (Stratagene), respectivamente. Estos vectores se introducen en *E. coli,* levaduras o sistemas de expresión basados en mamíferos. Se producen cantidades de una proteína de cadena sencilla que contiene una fusión de los dominios V_H y V_L utilizando estos métodos (*véase* Bird et al., Science 242: 423-426 (1988)).

Los "elementos de control" o "secuencias reguladoras" presentes en un vector de expresión son aquellas regiones no traducidas del vector, por ejemplo, potenciadores, promotores, regiones no traducidas 5' y 3', que interactúan con las proteínas celulares del huésped para llevar a cabo la transcripción y traducción. Tales elementos pueden variar en su fuerza y especificidad Dependiendo del sistema de vectores y del huésped utilizado, se usa cualquier número de elementos de transcripción y traducción adecuados, incluidos los promotores constitutivos e inducibles.

Los ejemplos de promotores adecuados para su uso con hospedadores procariotas incluyen el promotor phoa, los sistemas promotores de β-lactamasa y lactosa, el promotor de fosfatasa alcalina, un sistema promotor de triptófano (trp) y promotores híbridos como el promotor tac. Sin embargo, otros promotores bacterianos conocidos son adecuados. Los promotores para su uso en sistemas bacterianos también suelen contener una secuencia Shine-Dalgarno operativamente unida al ADN que codifica el polipéptido. Se usan promotores inducibles tales como el promotor híbrido lacZ del fagémido PBLUESCRIPT (Stratagene, La Jolla, CA) o el plásmido PSPORT1 (Gibco BRL, Gaithersburg, MD) y similares.

Se conoce una variedad de secuencias promotoras para eucariotas y cualquiera se usa de acuerdo con la presente solicitud. Prácticamente todos los genes eucariotas tienen una región rica en AT ubicada aproximadamente de 25 a 30 bases aguas arriba del sitio donde se inicia la transcripción. Otra secuencia encontrada de 70 a 80 bases aguas arriba desde el inicio de la transcripción de muchos genes es una región CNCAAT donde N puede ser cualquier nucleótido. En el extremo 3' de la mayoría de los genes eucariotas hay una secuencia AATAAA que puede ser la señal para la adición de la cola poli A al extremo 3' de la codificación secuencia. Todas estas secuencias se insertan adecuadamente en vectores de expresión eucariotas.

En los sistemas celulares de mamíferos, generalmente se prefieren los promotores de genes de mamíferos o de virus de mamíferos. La expresión de polipéptidos de vectores en células huésped de mamíferos está controlada, por ejemplo, por promotores obtenidos de los genomas de virus tales como el virus del polioma, el virus de la viruela aviar, el adenovirus (*p. ej.,* adenovirus 2), el virus del papiloma bovino, el virus del sarcoma aviar, el citomegalovirus (CMV), un retrovirus, el virus de la hepatitis B y, lo más preferiblemente, el Virus Simian 40 (SV40), de promotores de mamíferos heterólogos, por ejemplo, el promotor de actina o un promotor de inmunoglobulina, y de promotores de choque térmico, siempre que dichos promotores sean compatibles con sistemas de célula huésped. Si es necesario generar una línea celular que contenga múltiples copias de la secuencia que codifica un polipéptido, los vectores basados en SV40 o EBV pueden usarse ventajosamente con un marcador seleccionable apropiado. Un ejemplo de un vector de expresión adecuado es pcADN-3,1 (Invitrogen, Carlsbad, CA), que incluye un promotor de CMV.

Varios sistemas de expresión basados en virus están disponibles para la expresión de polipéptidos en mamíferos. Por ejemplo, en los casos en que se usa un adenovirus como vector de expresión, las secuencias que codifican un polipéptido de interés pueden ligarse en un complejo de transcripción/traducción de adenovirus que consiste en el promotor tardío y la secuencia líder tripartita. La inserción en una región E1 o E3 no esencial del genoma viral puede usarse para obtener un virus viable que sea capaz de expresar el polipéptido en células huésped infectadas (Logan, J. y Shenk, T. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. 81: 3655-3659). Además, los potenciadores de la transcripción, como el potenciador del virus del sarcoma de Rous (RSV), pueden usarse para aumentar la expresión en células huésped de mamíferos.

En sistemas bacterianos, cualquiera de varios vectores de expresión se selecciona dependiendo del uso previsto para el polipéptido expresado. Por ejemplo, cuando se desean grandes cantidades, se usan vectores que dirigen la expresión de alto nivel de proteínas de fusión que se purifican fácilmente. Dichos vectores incluyen, pero no se limitan a, los vectores de clonación y expresión de *E. coli* multifuncionales tales como BLUESCRIPT (Stratagene), en donde la secuencia que codifica el polipéptido de interés puede ligarse al vector en marco con secuencias para el terminal amino Met y los siguientes 7 residuos de β-galactosidasa, de modo que se produce una proteína híbrida; vectores pIN (Van Heeke, G. y SM Schuster (1989) J. Biol. Chem. 264: 5503-5509); y similares. Los vectores pGEX (Promega, Madison, WI) también se utilizan para expresar polipéptidos extraños como proteínas de fusión con glutatión S-transferasa (GST). En general, tales proteínas de fusión son solubles y pueden purificarse fácilmente de las células lisadas mediante adsorción a perlas de glutatión-agarosa seguidas de elución en presencia de glutatión libre. Las proteínas elaboradas en dichos sistemas están diseñadas para incluir sitios de escisión de proteasa de heparina, trombina o factor XA para que el polipéptido clonado de interés pueda liberarse del resto GST a voluntad.

En la levadura, *Saccharomyces cerevisiae,* se utilizan varios vectores que contienen promotores constitutivos o inducibles como el factor alfa, alcohol oxidasa y PGH. Los ejemplos de otras secuencias promotoras adecuadas para usar con huéspedes de levadura incluyen los promotores para la 3-fosfoglicerato quinasa u otras enzimas glicolíticas, tales como enolasa, gliceraldehído-3-fosfato deshidrognasa, hexoquinasa, piruvato descarboxilasa, fosfofructoquinasa, glucosa-6-fosfato isomerasa, 3-fosfoglicerato mutasa, piruvato quinasa, triosefosfato isomerasa, fosfoglucosa isomerasa y glucoquinasa. Para revisiones, ver Ausubel *et al.* (*supra)* y Grant et al. (1987) Methods Enzymol. 153: 516-544. Otros promotores de levadura que son promotores inducibles que tienen la ventaja adicional de la transcripción controlada por las condiciones de crecimiento incluyen las regiones promotoras del alcohol deshidrogenasa 2, isocitocromo C, fosfatasa ácida, enzimas degradativas asociadas con el metabolismo del nitrógeno,

metalotioneína, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa y enzimas responsables de la utilización de maltosa y galactosa. Los vectores y promotores adecuados para su uso en la expresión de levadura se describen adicionalmente en el documento EP 73.657. Los potenciadores de levadura también se usan ventajosamente con promotores de levadura.

En los casos en los que se usan vectores de expresión de plantas, la expresión de secuencias que codifican polipéptidos está dirigida por cualquiera de varios promotores. Por ejemplo, los promotores virales como los promotores 35S y 19S de CaMV se usan solos o en combinación con la secuencia líder omega de TMV (Takamatsu, N. (1987) EMBO J. 6: 307-311. Alternativamente, promotores de plantas como se utiliza la pequeña subunidad de RUBISCO o promotores de choque térmico (Coruzzi, G. et al. (1984) EMBO J. 3: 1671-1680; Broglie, R. et al. (1984) Science 224: 838-843; e Winter, J., et al. (1991) Results Probl. Cell Differ. 17: 85-105). Estas construcciones pueden introducirse en células vegetales mediante transformación directa de ADN o transfección mediada por patógenos. Dichas técnicas se describen en una serie de revisiones disponibles (*ver*, por ejemplo, Hobbs, S. o Murry, LE en McGraw Hill Yearbook of Science and Technology (1992) McGraw Hill, Nueva York, NY; pp. 191-196).

También se usa un sistema de insectos para expresar un polipéptido de interés. Por ejemplo, en uno de esos sistemas, el virus de la poliedrosis nuclear de *Autographa californica* (AcNPV) se usa como un vector para expresar genes extraños en células *Spodoptera frugiperda* o en larvas de *Trichoplusia*. Las secuencias que codifican el polipéptido se clonan en una región no esencial del virus, como el gen de la polihedrina, y se colocan bajo el control del promotor de la polihedrina. La inserción exitosa de la secuencia que codifica el polipéptido hace que el gen de la polihedrina esté inactivo y produce virus recombinantes que carecen de proteína de recubrimiento. Los virus recombinantes se usan luego para infectar, por ejemplo, células de *S. frugiperda* o larvas de *Trichoplusia*, en las que se expresa el polipéptido de interés (Engelhard, EK et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. 91: 3224-3227).

Las señales de iniciación específicas también se usan para lograr una traducción más eficiente de secuencias que codifican un polipéptido de interés. Dichas señales incluyen el codón de iniciación ATG y secuencias adyacentes. En los casos en que las secuencias que codifican el polipéptido, su codón de iniciación y las secuencias aguas arriba se insertan en el vector de expresión apropiado, pueden no necesitarse señales de control transcripcionales o traduccionales adicionales. Sin embargo, en los casos en que solo se inserta la secuencia de codificación, o una porción de la misma, se proporcionan señales de control de traducción exógenas que incluyen el codón de iniciación ATG. Además, el codón de iniciación está en el marco de lectura correcto para garantizar la traducción correcta del polinucleótido insertado. Los elementos traduccionales exógenos y los codones de iniciación son de diversos orígenes, tanto naturales como sintéticos.

La transcripción de un ADN que codifica un polipéptido de la aplicación a menudo se incrementa insertando una secuencia potenciadora en el vector. Se conocen muchas secuencias potenciadoras, incluidas, por ejemplo, las identificadas en genes que codifican globina, elastasa, albúmina, □-fetoproteína e insulina. Típicamente, sin embargo, se usa un potenciador de un virus de células eucariotas. Los ejemplos incluyen el potenciador SV40 en el lado tardío del origen de replicación (pb 100-270), el potenciador del promotor temprano del citomegalovirus, el potenciador de polioma en el lado tardío del origen de replicación y los potenciadores de adenovirus. Véase también Yaniv, Nature 297: 17-18 (1982) sobre elementos potenciadores para la activación de promotores eucariotas. El potenciador se empalma en el vector en una posición 5’ o 3' con respecto a la secuencia que codifica el polipéptido, pero preferiblemente se ubica en un sitio 5’ del promotor.

Los vectores de expresión usados en células huésped eucariotas (levaduras, hongos, insectos, plantas, animales, humanos o células nucleadas de otros organismos multicelulares) también contienen secuencias necesarias para la terminación de la transcripción y para estabilizar el ARNm. Dichas secuencias están comúnmente disponibles en las regiones no traducidas 5’ y, ocasionalmente 3', de ADN o ADNc eucariotas o virales. Estas regiones contienen segmentos de nucleótidos transcritos como fragmentos poliadenilados en la porción no traducida del ARNm que codifica el anticuerpo anti-PSCA. Un componente útil de terminación de la transcripción es la región de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina. Ver WO94/11026 y el vector de expresión divulgado en el mismo.

Las células huésped adecuadas para clonar o expresar el ADN en los vectores de la presente invención son las células procariotas, levaduras, plantas o eucariotas superiores descritas anteriormente. Los ejemplos de procariotas adecuados para este propósito incluyen eubacterias, como organismos Gram-negativos o Gram-positivos, por ejemplo, *Enterobacteriaceae* como *Escherichia*, por ejemplo, *E. coli, Enterobacter, Erwinia, Klebsiella, Proteus, Salmonella*, por ejemplo, *Salmonella. typhimurium, Serratia, p. ej., Serratia marcescans* y *Shigella,* así como *Bacilli* como *B. subtilis* y *B. licheniformis* (*p. ej., B. licheniformis* 41P divulgado en D-D 266,710 publicado el 12 de abril de 1989), *Pseudomonas* como *P. aeruginosa,* y *Streptomyces.* Un huésped de clonación de *E. coli* preferido es *E. coli* 294 (ATCC 31,446), aunque otras cepas tales como *E. coli* B, *E. coli* X1776 (ATCC 31,537) y *E. coli* W3110 (ATCC 27,325) son adecuadas. Estos ejemplos son ilustrativos más que limitativos.

Saccharomyces cerevisiae, o levadura de panadería común, es la más utilizada entre los microorganismos huéspedes eucariotas inferiores. Sin embargo, varios otros géneros, especies y cepas están comúnmente disponibles y utilizados en este documento, como *Schizosaccharomyces pombe;* huespedes de *Kluyveromyces* tales como, por

ejemplo, *K lactis, K. fragilis* (ATCC 12,424), *K. bulgaricus* (ATCC 16,045), *K wickeramii* (ATCC 24,178), *K. waltii* (ATCC 56,500), *K. drosophilarum* (ATCC 36,906), *K. thermotolerans,* y *K. marxianus; yarrowia* (EP 402,226); *Pichia pastoris.* (Documento EP 183,070); *Candida Trichoderma reesia* (EP 244,234); *Neurospora crassa; Schwanniomyces* como *Schwanniomyces occidentalis;* y hongos filamentosos tales como, por ejemplo, huéspedes *Neurospora, Penicillium, Tolypocladium,* y *Aspergillus* tales como *A. nidulans* y *A. niger.*

En ciertos aspectos, se elige una cepa de la célula huésped por su capacidad para modular la expresión de las secuencias insertadas o para procesar la proteína expresada de la manera deseada. Dichas modificaciones del polipéptido incluyen, pero no se limitan a, acetilación, carboxilación, glucosilación, fosforilación, lipidación y acilación. El procesamiento postraduccional que escinde una forma "prepro" de la proteína también se usa para facilitar la inserción, plegamiento y/o función correctos. Se eligen diferentes células huésped tales como CHO, COS, HeLa, MDCK, HEK293 y WI38, que tienen maquinaria celular específica y mecanismos característicos para tales actividades postraduccionales, para garantizar la correcta modificación y procesamiento de la proteína extraña.

Los métodos y reactivos específicamente adaptados para la expresión de anticuerpos o fragmentos de los mismos también son conocidos y están disponibles en la técnica, incluidos los descritos, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. N^{os} 4816567 y 6331415. En diversos aspectos, las cadenas pesada y ligera de anticuerpos, o fragmentos de los mismos, se expresan a partir de los mismos o diferentes vectores de expresión. En un aspecto, ambas cadenas se expresan en la misma célula, lo que facilita la formación de un anticuerpo funcional o fragmento del mismo.

Los anticuerpos de longitud completa, los fragmentos de anticuerpos y las proteínas de fusión de anticuerpos se producen en bacterias, en particular cuando no se necesita la glicosilación y la función efectora de Fc, como cuando el anticuerpo terapéutico se conjuga con un agente citotóxico (por ejemplo, una toxina) y el inmunoconjugado por sí mismo muestra efectividad en la destrucción de células infectadas. Para la expresión de fragmentos de anticuerpos y polipéptidos en bacterias, véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N^{os} 5,648,237, 5,789,199 y 5,840,523, que describe la región de iniciación de la traducción (TIR) y las secuencias de señal para optimizar la expresión y la secreción. Después de la expresión, el anticuerpo se aísla de la pasta de células de *E. coli* en una fracción soluble y se puede purificar a través de, por ejemplo, una columna de proteína A o G dependiendo del isotipo. La purificación final se puede llevar a cabo utilizando un proceso similar al utilizado para purificar anticuerpos expresados, por ejemplo, en células CHO.

Las células huésped adecuadas para la expresión de polipéptidos y anticuerpos glicosilados se derivan de organismos multicelulares. Ejemplos de células de invertebrados incluyen células de plantas e insectos. Numerosas cepas y variantes baculovirales y las correspondientes células hospedadoras de insectos permisivas de hospedadores como *Spodoptera frugiperda* (oruga), *Aedes aegypti* (mosquito), *Aedes albopicius* (mosquito), *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) y *Bombyx mori* han sido identificados. Una variedad de cepas virales para la transfección están disponibles públicamente, por ejemplo, la variante L-1 de *Autographa californica* NPV y la cepa Bm-5 de *Bombyx mori* NPV, y tales virus se usan como virus en el presente documento de acuerdo con la presente solicitud, particularmente para transfección de *células* de *Spodoptera frugiperda.* Los cultivos de células vegetales de algodón, maíz, papa, soja, petunia, tomate y tabaco también se utilizan como huéspedes.

La aplicación abarca los métodos de propagación de polipéptidos de anticuerpos y fragmentos de los mismos en células de vertebrados en cultivo (cultivo de tejidos). Ejemplos de líneas de células huésped de mamífero utilizadas en los métodos de la aplicación son la línea CV1 de riñón de mono transformada por SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651); línea de riñón embrionario humano (células 293 o 293 subclonadas para crecimiento en cultivo en suspensión, Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)); células de riñón de hámster bebé (BHK, ATCC CCL 10); Células de ovario de hámster chino/-DHFR (CHO, Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 77: 4216 (1980)); células de sertoli de ratón (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23: 243-251 (1980)); células de riñón de mono (CV1 ATCC CCL 70); células de riñón de mono verde africano (VERO-76, ATCC CRL-1587); células de carcinoma cervical humano (HELA, ATCC CCL2); células de riñón canino (MDCK, ATCC CCL34); células de hígado de rata de búfalo (BRL 3A, ATCC CRL 1442); células de pulmón humano (W138, ATCC CCL 75); células hepáticas humanas (Hep G2, HB 8065); tumor mamario de ratón (MMT 060562, ATCC CCL51); Células TR1 (Mather y col., Annals NY Acad. Sci. 383: 44-68 (1982)); Células MRC 5; Células FS4; y una línea de hepatoma humano (Hep G2).

Las células huésped se transforman con los vectores de expresión o clonación descritos anteriormente para la producción de polipéptidos y se cultivan en medios nutrientes convencionales modificados según sea apropiado para inducir promotores, seleccionar transformantes o amplificar los genes que codifican las secuencias deseadas.

Para la producción a largo plazo de alto rendimiento de proteínas recombinantes, generalmente se prefiere la expresión estable. Por ejemplo, las líneas celulares que expresan establemente un polinucleótido de interés se transforman usando vectores de expresión que contienen orígenes virales de replicación y/o elementos de expresión endógenos y un gen marcador seleccionable en el mismo o en un vector separado. Después de la introducción del vector, se permite que las células crezcan durante 1-2 días en un medio enriquecido antes de cambiar a medio selectivo. El propósito del marcador seleccionable es conferir resistencia a la selección, y su presencia permite el crecimiento y la recuperación de células que expresan con éxito las secuencias introducidas. Los clones resistentes

de células transformadas de forma estable se proliferan usando técnicas de cultivo de tejidos apropiadas para el tipo de célula.

Se utilizan una pluralidad de sistemas de selección para recuperar líneas celulares transformadas. Estos incluyen, entre otros, la timidina quinasa del virus del herpes simple (Wigler, M. et al. (1977) Cell 11: 223-32) y la adenina fosforibosiltransferasa (Lowy, I. et al. (1990) Cell 22: 817-23) que se emplean en células tk^- o $aprt^-$, respectivamente. Además, la resistencia a los antimetabolitos, antibióticos o herbicidas se utiliza como base para la selección; por ejemplo, dhfr, que confiere resistencia al metotrexato (Wigler, M. et al. (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. 77: 3567-70); npt, que confiere resistencia a los aminoglucósidos, neomicina y G-418 (Colbere-Garapin, F. et al. (1981) J. Mol. Biol. 150: 1-14); y als o pat, que confieren resistencia al clorsulfuron y a la fosfinotricina acetiltransferasa, respectivamente (Murry, *supra)*. Se han descrito genes seleccionables adicionales. Por ejemplo, trpB permite que las células utilicen indol en lugar de triptófano, y hisD permite que las células utilicen histinol en lugar de histidina (Hartman, SC y R_C Mulligan (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85: 8047-51). El uso de marcadores visibles ha ganado popularidad con marcadores tales como antocianinas, beta-glucuronidasa y su sustrato GUS, y luciferasa y su sustrato luciferina, siendo ampliamente utilizado no solo para identificar transformantes, sino también para cuantificar la cantidad de expresión proteica transitoria o estable atribuible a un sistema de vector específico (Rhodes, C. A. et al. (1995) Methods Mol. Biol. 55: 121-131).

Aunque la presencia/ausencia de expresión del gen marcador sugiere que el gen de interés también está presente, se confirma su presencia y expresión. Por ejemplo, si la secuencia que codifica un polipéptido se inserta dentro de una secuencia del gen marcador, las células recombinantes que contienen secuencias se identifican por la ausencia de la función del gen marcador. Alternativamente, un gen marcador se coloca en tándem con una secuencia que codifica el polipéptido bajo el control de un único promotor. La expresión del gen marcador en respuesta a la inducción o selección generalmente indica también la expresión del gen en tándem.

Alternativamente, las células huésped que contienen y expresan una secuencia de polinucleótidos deseada se identifican mediante una variedad de procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Estos procedimientos incluyen, entre otros, hibridaciones de ADN-ADN o ADN-RNA y técnicas de bioensayo o inmunoensayo de proteínas que incluyen, por ejemplo, tecnologías basadas en membrana, solución o chip para la detección y/o cuantificación de ácido nucleico o proteína.

En la técnica se conocen diversos protocolos para detectar y medir la expresión de productos codificados con polinucleótidos, utilizando anticuerpos policlonales o monoclonales específicos para el producto. Los ejemplos no limitantes incluyen el ensayo de inmunosorción ligada a enzimas (ELISA), el radioinmunoensayo (RIA) y la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS). Para algunas aplicaciones, se prefiere un inmunoensayo monoclonal basado en dos sitios que utiliza anticuerpos monoclonales reactivos a dos epítopos no interferentes en un polipéptido dado, pero también se puede emplear un ensayo de unión competitiva. Estos y otros ensayos se describen, entre otros lugares, en Hampton, R. et al. (1990; Serological Methods, a Laboratory Manual, APS Press, St Paul. Minn.) Y Maddox, DE et al. (1983; J. Exp. Med. 158: 1211-1216).

Los expertos en la técnica conocen diversos marcadores y técnicas de conjugación y se utilizan en diversos ensayos de ácidos nucleicos y aminoácidos. Los medios para producir hibridación marcada o sondas de PCR para detectar secuencias relacionadas con a polinucleótidos incluyen oligoetiquetado, traducción de nick, marcaje final o amplificación por PCR usando un nucleótido marcado. Alternativamente, las secuencias, o cualquier porción de las mismas, se clonan en un vector para la producción de una sonda de ARNm. Tales vectores son conocidos en la técnica, están disponibles comercialmente y se usan para sintetizar sondas de ARN in vitro mediante la adición de una ARN polimerasa apropiada tal como T7, T3 o SP6 y nucleótidos marcados. Estos procedimientos se llevan a cabo utilizando una variedad de kits disponibles comercialmente. Las moléculas o etiquetas indicadoras adecuadas, que se usan incluyen, pero no se limitan a, radionucleótidos, enzimas, agentes fluorescentes, quimioluminiscentes o cromogénicos, así como sustratos, cofactores, inhibidores, partículas magnéticas y similares.

El polipéptido producido por una célula recombinante es secretado o contenido intracelularmente dependiendo de la secuencia y/o el vector utilizado. Los vectores de expresión que contienen polinucleótidos de la aplicación están diseñados para contener secuencias de señal que dirigen la secreción del polipéptido codificado a través de una membrana celular procariota o eucariota.

En ciertos aspectos, un polipéptido de la aplicación se produce como un polipéptido de fusión que incluye además un dominio de polipéptido que facilita la purificación de proteínas solubles. Dichos dominios que facilitan la purificación incluyen, pero no se limitan a, péptidos quelantes de metales tales como módulos de histidina-triptófano que permiten la purificación en metales inmovilizados, dominios de proteína A que permiten la purificación en inmunoglobulina inmovilizada y el dominio utilizado en la extensión de FLAGS/purificación por afinidad. sistema (Amgen, Seattle, WA). La inclusión de secuencias enlazadoras escindibles tales como las específicas para Factor XA o enteroquinasa (Invitrogen. San Diego, CA) entre el dominio de purificación y el polipéptido codificado se utilizan para facilitar la purificación. Un vector de expresión ejemplar proporciona la expresión de una proteína de fusión que contiene un polipéptido de interés y un ácido nucleico que codifica 6 residuos de histidina que preceden a un sitio de

escisión de tiorredoxina o enteroquinasa. Los residuos de histidina facilitan la purificación en IMIAC (cromatografía de afinidad de iones metálicos inmovilizados) como se describe en Porath, J. et al. (1992, Prot. Exp. Purif. 3: 263-281) mientras que el sitio de escisión de enteroquinasa proporciona un medio para purificar el polipéptido deseado de la proteína de fusión. Una discusión de los vectores utilizados para producir proteínas de fusión se proporciona en Kroll, DJ et al. (1993; ADN Cell Biol. 12: 441-453).

En ciertos aspectos, un polipéptido de la presente solicitud se fusiona con un polipéptido heterólogo, que puede ser una secuencia señal u otro polipéptido que tiene un sitio de escisión específico en el extremo N-terminal de la proteína o polipéptido maduro. La secuencia señal heteróloga seleccionada preferiblemente es una que es reconocida y procesada (es decir, escindida por una peptidasa señal) por la célula huésped. Para las células huésped procariotas, la secuencia señal se selecciona, por ejemplo, del grupo de los líderes de fosfatasa alcalina, penicilinasa, 1pp o enterotoxina II termoestable. Para la secreción en levaduras, la secuencia señal se selecciona de entre, por ejemplo, el líder de invertasa de levadura, líder de factor □ (incluyendo líderes de factores □ *Saccharomyces* y *Kluyveromyces*), o líder de fosfatasa ácida, el *C. albicans* glucoamilasa líder, o la señal descrita en WO 90/13646. en la expresión de células de mamífero, están disponibles secuencias de señal de mamífero, así como líderes secretores virales, por ejemplo, la señal de herpes simplex gD.

Cuando se usan técnicas recombinantes, el polipéptido o anticuerpo se produce intracelularmente, en el espacio periplásmico, o se secreta directamente al medio. Si el polipéptido o anticuerpo se produce intracelularmente, como primer paso, los restos particulados, ya sea células huésped o fragmentos lisados, se eliminan, por ejemplo, por centrifugación o ultrafiltración. Carter et al., Bio/Technology 10:163-167 (1992) describen un procedimiento para aislar anticuerpos que se secretan al espacio periplásmico de *E. coli.* Brevemente, la pasta celular se descongela en presencia de acetato de sodio (pH 3,5), EDTA y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) durante aproximadamente 30 minutos. Los restos celulares se eliminan por centrifugación. Cuando el polipéptido o anticuerpo se secreta en el medio, los sobrenadantes de tales sistemas de expresión generalmente se concentran primero usando un filtro de concentración de proteínas disponible comercialmente, por ejemplo, una unidad de ultrafiltración Amicon o Millipore Pellicon. Opcionalmente, se incluye un inhibidor de proteasa tal como PMSF en cualquiera de los pasos anteriores para inhibir la proteólisis y se incluyen antibióticos para prevenir el crecimiento de contaminantes adventicios.

La composición de polipéptidos o anticuerpos preparada a partir de las células se purifica usando, por ejemplo, cromatografía de hidroxilapatita, electroforesis en gel, diálisis y cromatografía de afinidad, siendo la cromatografía de afinidad la técnica de purificación preferida. La idoneidad de la proteína A como ligando de afinidad depende de la especie y el isotipo de cualquier dominio Fc de inmunoglobulina que esté presente en el polipéptido o anticuerpo. La proteína A se utiliza para purificar anticuerpos o fragmentos de los mismos que se basan en humano γ1, γ2, o γ4 cadenas pesadas (Lindmark et al, J. Immunol Meth 62:. 1-13 (1983)). La proteína G se recomienda para todos los isotipos de ratón y para los humanos γ3 (Guss et al, EMBO J. 5:15671575 (1986)). La matriz a la que está unido el ligando de afinidad es con frecuencia agarosa, pero hay otras matrices disponibles. Las matrices mecánicamente estables, como el vidrio de poro controlado o el poli(estirenivinil)benceno permiten velocidades de flujo más rápidas y tiempos de procesamiento más cortos que los que se pueden lograr con agarosa. Cuando el polipéptido o anticuerpo comprende un dominio C_H3, la resina Bakerbond ABX™ (JT Baker, Phillipsburg, NJ) es útil para la purificación. Otras técnicas para la purificación de proteínas, como el fraccionamiento en una columna de intercambio iónico, precipitación de etanol, HPLC de fase inversa, cromatografía en sílice, cromatografía en heparina, cromatografía SEPHAROSE™ en una resina de intercambio aniónico o catiónico (como una columna de ácido poliaspártico), cromatofocusing, SDS-PAGE, y la precipitación de sulfato de amonio también están disponibles dependiendo del polipéptido o anticuerpo a recuperar.

Después de cualquier etapa de purificación preliminar, la mezcla que comprende el polipéptido o anticuerpo de interés y contaminantes se somete a cromatografía de interacción hidrófoba de pH bajo usando un tampón de elución a un pH entre aproximadamente 2,5-4,5, preferiblemente realizado a bajas concentraciones de sal (por ejemplo, de aproximadamente 0-0,25 M de sal).

La solicitud incluye además formulaciones farmacéuticas que incluyen un polipéptido, anticuerpo o modulador de la presente solicitud, con un grado deseado de pureza, y un vehículo, excipiente o estabilizador farmacéuticamente aceptable (Remingion's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980)). En ciertos aspectos, las formulaciones farmacéuticas se preparan para mejorar la estabilidad del polipéptido o anticuerpo durante el almacenamiento, por ejemplo, en forma de formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas.

Los vehículos, excipientes o estabilizadores aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen, por ejemplo, tampones tales como acetato, Tris, fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilo parabenos como metilo o propilo parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que

incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes como EDTA; tonicificadores como trehalosa y cloruro de sodio; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; tensioactivo tal como polisorbato; contraiones iónicos formadores de sal como el sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de proteína Zn); y/o tensioactivos no iónicos como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). En ciertas realizaciones, la formulación terapéutica comprende preferiblemente el polipéptido o anticuerpo a una concentración de entre 5 y 200 mg/ml, preferiblemente entre 10 y 100 mg/ml.

Las formulaciones en el presente documento también contienen uno o más agentes terapéuticos adicionales adecuados para el tratamiento de la indicación particular, por ejemplo, infección que se está tratando, o para prevenir efectos secundarios no deseados. Preferiblemente, el agente terapéutico adicional tiene una actividad complementaria al polipéptido o anticuerpo de la aplicación reenviada, y los dos no se afectan negativamente entre sí. Por ejemplo, además del polipéptido o anticuerpo de la aplicación, se agrega a la formulación un anticuerpo adicional o segundo, agente antivírico, agente antiinfeccioso y/o cardioprotector. Dichas moléculas están adecuadamente presentes en la formulación farmacéutica en cantidades que son efectivas para el propósito pretendido.

Los ingredientes activos, por ejemplo, polipéptidos y anticuerpos de la aplicación y otros agentes terapéuticos, también están atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina-microcápsulas y polimetilmetacilato)., respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se describen en la 16ª edición de Remingion's Pharmaceutical Sciences, Osol, A. Ed. (1980)

Se preparan preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen, pero no se limitan a, matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el anticuerpo, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos no limitantes de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietilo-metacrilato) o alcohol (poli vinílico)), polilactidas (patente de Estados Unidos N° 3,773,919), copolímeros de ácido L-glutámico y γ etilo-L-glutamato, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y poli-D-(-)-3-ácido hidroxibirírico.

Las formulaciones a utilizar para la administración *in vivo* son preferiblemente estériles. Esto se logra fácilmente mediante filtración a través de membranas de filtración estériles.

Los anticuerpos de la aplicación se pueden acoplar a un fármaco para administrarlo a un sitio de tratamiento o se puede acoplar a una etiqueta detectable para facilitar la obtención de imágenes de un sitio que comprende células de interés, como las células infectadas con VIH. Los métodos para acoplar anticuerpos a fármacos y marcadores detectables son bien conocidos en la técnica, al igual que los métodos para formar imágenes usando marcadores detectables. Los anticuerpos marcados pueden emplearse en una amplia variedad de ensayos, empleando una amplia variedad de marcadores. La detección de la formación de un complejo anticuerpo-antígeno entre un anticuerpo de la aplicación y un epítopo de interés (un epítopo de VIH) se puede facilitar uniendo una sustancia detectable al anticuerpo. Los medios de detección adecuados incluyen el uso de marcadores tales como radionucleótidos, enzimas, coenzimas, fluorescentes, quimioluminiscentes, cromógenos, sustratos enzimáticos o cofactores, inhibidores enzimáticos, complejos de grupos protésicos, radicales libres, partículas, colorantes y similares. Los ejemplos de enzimas adecuadas incluyen peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, β-galactosidasa o acetilcolinesterasa; ejemplos de complejos de grupos protésicos adecuados incluyen estreptavidina/biotina y avidina/biotina; ejemplos de materiales fluorescentes adecuados incluyen umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina, fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; un ejemplo de material luminiscente es el luminol; ejemplos de materiales bioluminiscentes incluyen luciferasa, luciferina y aequorina; y ejemplos de material radiactivo adecuado incluyen ^{125}I, ^{131}I,. ^{35}S, o ^{3}H. Tales reactivos marcados pueden usarse en una variedad de ensayos bien conocidos, tales como radioinmunoensayos, inmunoensayos enzimáticos, por ejemplo, ELISA, inmunoensayos fluorescentes y similares.

Los anticuerpos se etiquetan con tales etiquetas por métodos conocidos. Por ejemplo, los agentes de acoplamiento tales como aldehídos, carbodiimidas, dimaleimida, imidatos, succinimidas, benzadina bidiazotizada y similares se usan para marcar los anticuerpos con los marcadores fluorescentes, quimioluminiscentes y enzimáticos descritos anteriormente. Una enzima se combina típicamente con un anticuerpo usando moléculas puente tales como carbodiimidas, peryodato, diisocianatos, glutaraldehído y similares. Se describen diversas técnicas de marcado en Morrison, Methods in Enzymology 32b, 103 (1974), Syvanen y col., J. Biol. Chem 284, 3762 (1973) y Bolton y Hunter, Biochem J. 133, 529 (1973).

Un anticuerpo de acuerdo con la solicitud puede conjugarse con un resto terapéutico tal como una citotoxina, un agente terapéutico o un ion metálico radioactivo o radioisótopo. Los ejemplos de radioisótopos incluyen, entre otros, I-131, I-123, I-125, Y-90, Re-188, Re-186, At-211, Cu-67, Bi-212, Bi-213, Pd-109, Tc-99, In-111 y similares. Dichos conjugados de anticuerpos pueden usarse para modificar una respuesta biológica dada; el resto del fármaco no debe

interpretarse como limitado a los agentes terapéuticos químicos clásicos. Por ejemplo, el resto del fármaco puede ser una proteína o polipéptido que posee una actividad biológica deseada. Dichas proteínas pueden incluir, por ejemplo, una toxina tal como abrina, ricina A, exotoxina de pseudomonas o toxina de la difteria.

Las técnicas para conjugar tal resto terapéutico con anticuerpos son bien conocidas. Ver, por ejemplo, Arnon et al. (1985) "Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy", en Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, ed. Reisfeld y col. (Alan R. Liss, Inc.), págs. 243-256; ed. Hellstrom y col. (1987) "Antibodies for Drug Delivery", en Controlled Drug Delivery, ed. Robinson y col. (2ª ed.; Marcel Dekker, Inc.), págs. 623-653; Thorpe (1985) "Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy: A Review", en Monoclonal Antibodies '84: Biological and Clinical Applications, ed. Pinchera y col. pp. 475-506 (Editrice Kurtis, Milano, Italia, 1985); "Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy", en Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy, ed. Baldwin y col. (Academic Press, Nueva York, 1985), págs. 303-316; y Thorpe et al. (1982) Immunol. Rev. 62: 119-158.

Los métodos de diagnóstico generalmente implican poner en contacto una muestra biológica obtenida de un paciente, como, por ejemplo, sangre, suero, saliva, orina, esputo, una muestra de hisopo celular o una biopsia de tejido, con un anticuerpo VIH1 y determinar si el anticuerpo se une preferentemente a la muestra en comparación con una muestra de control o un valor de corte predeterminado, lo que indica la presencia de células infectadas. En aspectos particulares, al menos dos veces, tres veces o cinco veces más anticuerpos contra el VIH1 se unen a una célula infectada en comparación con una muestra de tejido o célula normal de control apropiada. Se determina un valor de corte predeterminado, por ejemplo, promediando la cantidad de anticuerpo VIH1 que se une a varias muestras de control apropiadas diferentes en las mismas condiciones utilizadas para realizar el ensayo de diagnóstico de la muestra biológica que se está analizando.

El anticuerpo unido se detecta usando los procedimientos descritos en este documento y conocidos en la técnica. En ciertos aspectos, los métodos de diagnóstico de la aplicación se practican utilizando anticuerpos contra el VIH1 que se conjugan con un marcador detectable, por ejemplo, un fluoróforo, para facilitar la detección del anticuerpo unido. Sin embargo, también se practican utilizando métodos de detección secundaria del anticuerpo VIH1. Estos incluyen, por ejemplo, RIA, ELISA, precipitación, aglutinación, fijación del complemento e inmunofluorescencia.

Los anticuerpos VIH1 de la presente solicitud son capaces de diferenciar entre pacientes con y sin una infección por VIH, y determinar si un paciente tiene una infección o no, utilizando los ensayos representativos proporcionados aquí. Según un método, se obtiene una muestra biológica de un paciente sospechoso de tener o se sabe que tiene infección por VIH1. En algunos aspectos, la muestra biológica incluye células del paciente. La muestra se pone en contacto con un anticuerpo VIH1, por ejemplo, durante un tiempo y bajo condiciones suficientes para permitir que el anticuerpo VIH1 se una a las células infectadas presentes en la muestra. Por ejemplo, la muestra se pone en contacto con un anticuerpo VIH1 durante 10 segundos, 30 segundos, 1 minuto, 5 minutos, 10 minutos, 30 minutos, 1 hora, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 3 días o cualquier punto intermedio. La cantidad de anticuerpo unido al VIH1 se determina y compara con un valor de control, que puede ser, por ejemplo, un valor predeterminado o un valor determinado a partir de una muestra de tejido normal. Una mayor cantidad de anticuerpo unido a la muestra del paciente en comparación con la muestra de control es indicativa de la presencia de células infectadas en la muestra del paciente.

En un método relacionado, una muestra biológica obtenida de un paciente se pone en contacto con un anticuerpo VIH1 durante un tiempo y en condiciones suficientes para permitir que el anticuerpo se una a las células infectadas. Luego se detecta el anticuerpo unido, y la presencia de anticuerpo unido indica que la muestra contiene células infectadas. Este aspecto es particularmente útil cuando el anticuerpo VIH1 no se une a las células normales a un nivel detectable.

Los diferentes anticuerpos contra el VIH1 poseen diferentes características de unión y especificidad. Dependiendo de estas características, se utilizan anticuerpos específicos contra el VIH1 para detectar la presencia de una o más cepas de VIH1. Por ejemplo, ciertos anticuerpos se unen específicamente a solo una o varias cepas de VIH1, mientras que otros se unen a todas o la mayoría de las diferentes cepas de VIH1. Los anticuerpos específicos para una sola cepa de VIH1 se usan para identificar la cepa de una infección.

En ciertos aspectos, los anticuerpos que se unen a una célula infectada generan preferiblemente una señal que indica la presencia de una infección en al menos aproximadamente el 20% de los pacientes con la infección detectada, más preferiblemente al menos aproximadamente el 30% de los pacientes. Alternativamente, o además, el anticuerpo genera una señal negativa que indica la ausencia de la infección en al menos aproximadamente el 90% de los individuos sin que se detecte la infección. Cada anticuerpo satisface los criterios anteriores; sin embargo, los anticuerpos de la presente solicitud se usan en combinación para mejorar la sensibilidad.

La presente solicitud también incluye kits útiles para realizar ensayos de diagnóstico y pronóstico utilizando los anticuerpos de la presente aplicación. Los kits de la aplicación incluyen un recipiente adecuado que comprende un anticuerpo contra el VIH1 de la aplicación en forma marcada o no marcada. Además, cuando el anticuerpo se

suministra en una forma marcada adecuada para un ensayo de unión indirecta, el kit incluye además reactivos para realizar el ensayo indirecto apropiado. Por ejemplo, el kit incluye uno o más recipientes adecuados que incluyen sustratos enzimáticos o agentes derivatizantes, dependiendo de la naturaleza de la etiqueta. También se incluyen muestras de control y/o instrucciones.

La inmunización pasiva ha demostrado ser una estrategia efectiva y segura para la prevención y el tratamiento de enfermedades virales. (*Ver* Keller et al., Clin. Microbiol. Rev. 13: 602-14 (2000); Casadevall, Nat. Biotechnol. 20: 114 (2002); Shibata et al., Nat. Med. 5: 204-10 (1999); e Igarashi et al., Nat. Med. 5: 211-16 (1999)). La inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales humanos proporciona una estrategia de tratamiento inmediato para la profilaxis de emergencia y el tratamiento del VIH1.

Los anticuerpos contra el VIH1 y sus fragmentos, y las composiciones terapéuticas, de la aplicación se unen específicamente o se unen preferentemente a las células infectadas, en comparación con las células y tejidos no infectados de control normal. Por lo tanto, estos anticuerpos contra el VIH1 se usan para atacar selectivamente células o tejidos infectados en un paciente, muestra biológica o población celular. A la luz de las propiedades de unión específicas de infección de estos anticuerpos, la presente solicitud proporciona métodos para regular (por ejemplo, inhibir) el crecimiento de células infectadas, métodos para matar células infectadas y métodos para inducir apoptosis de células infectadas. Estos métodos incluyen poner en contacto una célula infectada con un anticuerpo VIH1 de la aplicación. Estos métodos se practican in vitro, ex vivo e in vivo.

En varios aspectos, los anticuerpos de la aplicación son intrínsecamente terapéuticamente activos. Alternativamente, o además, los anticuerpos de la aplicación se conjugan con un agente citotóxico o agente inhibidor del crecimiento, por ejemplo, un radioisótopo o toxina que se usa en el tratamiento de células infectadas unidas o contactadas por el anticuerpo.

Los sujetos con riesgo de enfermedades o trastornos relacionados con el VIH1 incluyen pacientes que han entrado en contacto con una persona infectada o que han estado expuestos al VIH1 de alguna otra manera. La administración de un agente profiláctico puede ocurrir antes de la manifestación de los síntomas característicos de la enfermedad o trastorno relacionado con el VIH1, de tal manera que se previene o, como alternativa, se retrasa su progresión.

Se proporcionan además métodos para prevenir un aumento en el título del virus VIH1, replicación viral, proliferación viral o una cantidad de una proteína viral VIH1 en un sujeto. En un aspecto, un método incluye administrar al sujeto una cantidad de un anticuerpo VIH1 eficaz para prevenir un aumento en el título de VIH1, la replicación del virus o una cantidad de una proteína VIH1 de una o más cepas o aislados de VIH en el sujeto.

Para el tratamiento *in vivo de* pacientes humanos y no humanos, al paciente generalmente se le administra o se le proporciona una formulación farmacéutica que incluye un anticuerpo VIH1 de la aplicación. Cuando se utiliza para la terapia *in vivo*, los anticuerpos de la aplicación se administran al paciente en cantidades terapéuticamente eficaces (es decir, cantidades que eliminan o reducen la carga viral del paciente). Los anticuerpos se administran a un paciente humano, de acuerdo con métodos conocidos, como la administración intravenosa, por ejemplo, como un bolo o mediante infusión continua durante un período de tiempo, por vía intramuscular, intraperitoneal, intracerobrospinal, subcutánea, intraarticular, intrasinovial, vías intratecales, orales, tópicas o de inhalación. Los anticuerpos pueden administrarse por vía parenteral, cuando sea posible, en el sitio de la célula diana o por vía intravenosa. La administración intravenosa o subcutánea del anticuerpo se prefiere en ciertos aspectos. Las composiciones terapéuticas de la aplicación se administran a un paciente o sujeto de forma sistémica, parenteral o local.

Para la administración parenteral, los anticuerpos se formulan en una forma inyectable de dosificación unitaria (solución, suspensión, emulsión) en asociación con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de tales vehículos son agua, solución salina, solución de Ringer, solución de dextrosa y albúmina de suero humano al 5%. También se utilizan vehículos no acuosos, como aceites fijos y oleato de etilo. Los liposomas se usan como portadores. El vehículo contiene pequeñas cantidades de aditivos, como sustancias que mejoran la isotonicidad y la estabilidad química, por ejemplo, tampones y conservantes. Los anticuerpos se formulan típicamente en tales vehículos a concentraciones de aproximadamente 1 mg/ml a 10 mg/ml.

La dosis y el régimen de dosificación dependen de una variedad de factores fácilmente determinados por un médico, como la naturaleza de la infección y las características del agente citotóxico particular o agente inhibidor del crecimiento conjugado con el anticuerpo (cuando se usa), por ejemplo, su índice terapéutico, el paciente y la historia del paciente. Generalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo se administra a un paciente. En aspectos particulares, la cantidad de anticuerpo administrado está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del paciente. Dependiendo del tipo y la gravedad de la infección, aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal (por ejemplo, aproximadamente 0,1-15 mg/kg/dosis) de anticuerpo es una dosis candidata inicial para la administración al paciente, ya sea, por ejemplo, por una o más administraciones separadas, o por infusión continua. El progreso de esta terapia se controla fácilmente mediante métodos y ensayos convencionales y se basa en criterios conocidos por el médico u otras personas expertas

en la técnica.

En un aspecto particular, se administra al paciente un inmunoconjugado que incluye el anticuerpo conjugado con un agente citotóxico. Preferiblemente, el inmunoconjugado es internalizado por la célula, dando como resultado una mayor eficacia terapéutica del inmunoconjugado para matar la célula a la que se une. En un aspecto, el agente citotóxico se dirige o interfiere con el ácido nucleico en la célula infectada. Los ejemplos de dichos agentes citotóxicos se describen anteriormente e incluyen, pero no se limitan a, maytansinoides, caliqueamicinas, ribonucleasas y endonucleasas de ADN.

Otros regímenes terapéuticos se combinan con la administración del anticuerpo VIH1 de la presente solicitud. La administración combinada incluye la coadministración, usando formulaciones separadas o una formulación farmacéutica única, y la administración consecutiva en cualquier orden, en donde preferiblemente hay un período de tiempo mientras que ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas. Preferiblemente, dicha terapia combinada da como resultado un efecto terapéutico sinérgico.

En ciertos aspectos, es deseable combinar la administración de un anticuerpo de la aplicación con otro anticuerpo dirigido contra otro antígeno asociado con el agente infeccioso.

Además de la administración de la proteína del anticuerpo al paciente, la solicitud proporciona métodos de administración del anticuerpo mediante terapia génica. Dicha administración de ácido nucleico que codifica el anticuerpo está comprendida por la expresión "administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo". Véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente PCT WO96/07321 sobre el uso de terapia génica para generar anticuerpos intracelulares.

En otro aspecto, los anticuerpos anti-VIH1 de la aplicación se usan para determinar la estructura del antígeno unido, por ejemplo, epítopos conformacionales, cuya estructura se usa para desarrollar una vacuna que tiene o imita esta estructura, por ejemplo, a través de sustancias químicas modelado y métodos SAR. Dicha vacuna podría usarse para prevenir la infección por VIH1.

Los diferentes aspectos de la aplicación y las realizaciones de la presente invención se ilustrarán adicionalmente en los siguientes Ejemplos. EJEMPLOS

Como la presente invención proporciona específicamente el anticuerpo monoclonal humano anti-VIH 4876_M06 (PGT-134) que tiene una región variable de cadena pesada o más bien una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 435 y una región variable de cadena ligera o más bien una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 440, solo los ejemplos que incluyen PGT-134 o más bien sus secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y/o ligera son relevantes y se refieren a realizaciones de la presente invención.

Ejemplo 1: Selección de la muestra de paciente

El suero de aproximadamente 1.800 donantes infectados con VIH-1 de Asia, Australia, Europa, América del Norte y los países de África subsahariana se seleccionaron para determinar la actividad de neutralización y se identificaron los donantes que exhiben la actividad de suero neutralizante más amplio y potente observada hasta la fecha. (Simek, MD, J Virol (2009)). Los anticuerpos monoclonales se generaron a partir de estos donantes utilizando diferentes enfoques.

Se seleccionó un paciente en función de la elegibilidad del paciente para la inscripción, que se definió como: hombre o mujer de al menos 18 años de edad con infección por VIH documentada durante al menos tres años, clínicamente asintomática en el momento de la inscripción y no actualmente recibiendo terapia antirretroviral. (Simek, MD, J Virol (julio de 2009) 83 (14): 7337-48). La selección de individuos para la generación de anticuerpos monoclonales se basó en un algoritmo de detección analítica de alto rendimiento de orden de rango. El voluntario fue identificado como un individuo con suero neutralizante amplio basado en una actividad neutralizante amplia y potente contra un panel de pseudovirus de clado cruzado.

Se usó una nueva estrategia de alto rendimiento para seleccionar sobrenadantes de cultivo que contienen IgG de aproximadamente 30.000 células B de memoria activadas de un donante infectado con clado A para la unión recombinante, monomérica de gp120 JR-CSF y gp41 HxB2 (Env), así como la neutralización actividad contra VIH-1 JR-CSF y VIH-1 SF162 como se muestra en la Tabla 1. Las células B de memoria se cultivaron a una densidad casi clonal de modo que el par de cadena pesada y ligera de anticuerpo auténtico se pudiera reconstituir de cada pocillo de cultivo.

Ejemplo 2: Generación de anticuerpos monoclonales

La plataforma de descubrimiento de anticuerpos monoclonales humanos utilizó un sistema de cultivo de

células B a corto plazo para interrogar al repertorio de células B de memoria. 30.300 CD19 + se aislaron y de la superficie de IgG que expresan las células B de memoria de diez millones de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) del donante infectado por VIH-1. Las células B $CD19^+/sIgG^+$ se sembraron en placas de microtitulación de 384 pocillos a un promedio de 1,3 células/pocillo en condiciones que promovieron la activación, proliferación, diferenciación terminal y secreción de anticuerpos de las células B. Los sobrenadantes de cultivo se seleccionaron en un formato de alto rendimiento para la reactividad de unión a gp120 y gp41 recombinantes inmovilizadas indirecta y directamente en placas ELISA, respectivamente. En paralelo, los sobrenadantes de cultivo también se seleccionaron para la actividad de neutralización en un ensayo de micro-neutralización de alto rendimiento.

Se aislaron regiones variables pesadas y ligeras a partir de lisados de hits neutralizantes seleccionados mediante amplificación por RT-PCR usando conjuntos de cebadores específicos de familia. A partir de reacciones positivas de PCR específicas de la familia, clones de los clones de la región VH o VL se clonaron en un vector de expresión corriente arriba a la secuencia del dominio constante de IgG1 humana. Los minipreps (QIAGEN, Valencia, CA) de estos grupos de ADN, derivados de cultivos bacterianos en suspensión, se combinaron en todos los posibles pares específicos de la familia de cadenas pesadas y ligeras y se usaron para transfectar transitoriamente células 293. Todos los sobrenadantes transfectantes que contenían anticuerpos recombinantes secretados se seleccionaron en ensayos ELISA y de neutralización. Para los pocillos de células B que contenían más de un clon de células B por pocillo de cultivo, se aislaron múltiples secuencias de dominio VH y VL. El ELISA (para pozos de células B positivas para ELISA) y los cribados de neutralización identificaron los grupos combinados de cadena pesada y ligera que reconstituyeron la actividad de unión y neutralización como se observó para el pozo de células B. Las secuencias de ADN de las regiones variables de la cadena pesada y ligera para todos los mAb neutralizantes se confirmaron mediante múltiples reacciones de secuenciación usando ADN purificado de maxipreps (QIAGEN).

Ejemplo 3: Cribado de anticuerpos monoclonales para la unión a gp120 y gp41 recombinantes mediante ensayo ELISA

Se obtuvo gp120 recombinante con secuencia derivada de gp120 del aislado primario de VIH-1 JR-CSF y expresado en células de insecto del depósito IAVI NAC. La gp41 recombinante generada con secuencias derivadas del clon HxB2 del VIH-1 y expresada en *Pichia pastoris* fue fabricada por Vybion, Inc., obtenida de los anticuerpos anti-gp120 de oveja del repositorio IAVI NAC utilizados como agente de captura para inmovilizar indirectamente gp120 en placas ELISA se compraron en Aalto Bio Reagents (Dublín, Irlanda). Todos los ensayos ELISA se realizaron a 25 µL/pocillo en placas MaxiSorp de Nunc.

En ELISA anti-gp120, se capturó gp120 recombinante (0,5 µg/ml) en placas ELISA de 384 pocillos pre-recubiertas (a 4° C durante la noche) con anti-gp120 de cabra (5 µg/ml) en tampón de ensayo que contiene BSA (PBS con Tween-20 al 0,05%) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de que se eliminó el exceso de gp120 y las placas se lavaron tres veces con tampón de ensayo, se añadieron sobrenadantes de cultivo de células B diluidos 5 veces para incubar durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de tres lavados en el tampón de ensayo, se añadió Ig Fc de cabra anti-humano conjugado con HRP secundario en tampón de ensayo que contenía BSA y se incubó durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente. Se usó sustrato de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB) para desarrollar las lecturas colorimétricas después de lavar las placas ELISA 3 veces.

Para ELISA anti-gp41, la gp41 recombinante se inmovilizó directamente en placas ELISA de 384 pocillos añadiendo 1 µg/ml e incubando a 4ºC durante la noche, seguido de bloqueo con tampón de ensayo que contiene BSA. El resto del protocolo de ensayo fue similar al del ELISA anti-gp120.

Los resultados del ensayo ELISA se identificaron en un cribado de singlete basada en valores de densidad óptica (OD) por encima de 3 veces el fondo del ensayo. Se incluyó una curva estándar de titulación en serie del anticuerpo de control en cada placa.

Ejemplo 4: Ensayo de neutralización para el cribado de anticuerpos contra virus del VIH pseudotipados

El enfoque del ensayo de neutralización se ha descrito previamente (Binley JM, et al., (2004). Comprehensive Cross-Clado Neutralization Analysis of a Panel of Anti-Human Immunodeficiency Virus Type 1 Monoclonal Antibodies. J. Virol. 78: 13232-13252) y fue modificado y estandarizado para su implementación en formato de 384 pocillos.

La neutralización por anticuerpos monoclonales y sueros de pacientes se realizó usando una sola ronda de ensayo de replicación de pseudovirus. (Richman, DD, et al. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 100, 4144-4149 (2003)). Los ensayos de neutralización de pseudovirus se realizaron utilizando mutantes de alanina JR-CSF de VIH-1 como se describe en Pantophlet, R., et al. J Virol 77, 642-658 (2003). La actividad de neutralización se midió como una reducción en la infectividad viral en comparación con un control libre de anticuerpos usando un ensayo TZM-BL. (Li, M., et al. J Virol 79, 10108-10125 (2005)). Los ensayos de neutralización de anticuerpos monoclonales utilizando células mononucleares de sangre periférica activadas por fitohemglutinina (PBMC) aisladas de tres donantes humanos sanos como células diana se realizaron como se describe en Scarlatti, G. et al, (1993) J. Infect. Dis. 168: 207-210; Polonis, V. et al, (2001) AIDS Res. Tararear. Retrovirus 17: 69-79. Los sobrenadantes de células B de memoria se seleccionaron en un ensayo de micro-neutralización contra VIH-1 SF162, VIH-1 JR-CSF y SIV mac239 (control

negativo). Este ensayo se basó en el ensayo de neutralización del VIH-1 pseudotipado de 96 pocillos (Monogram Biosciences) y se modificó para seleccionar sobrenadantes de cultivo de células B de 15 µl en un formato de 384 pocillos.

Se generaron virus seudotipados de aislados de SF162 y JR-CSF de VIH-1 y SIV mac239 (virus de control) co-transfectando células 293 de riñón embrionario humano (células 293) con 2 plásmidos que codifican la secuencia de ADNc de envoltorio y el resto del genoma del VIH por separado. En el vector de codificación del genoma del VIH, el gen Env fue reemplazado por el gen luciferasa de luciérnaga. Los sobrenadantes transfectantes que contenían virus pseudotipados se incubaron conjuntamente durante la noche (18 horas) con sobrenadantes de células B derivados de la activación de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de un donante infectado. Las células U87 transfectadas de manera estable con y que expresan CD4 más los coreceptores CCR5 y CXCR4 se añadieron a la mezcla y se incubaron durante 3 días a 37ºC. Las células infectadas se cuantificaron por luminometría. SIVmac239 se usó como el virus de control negativo.

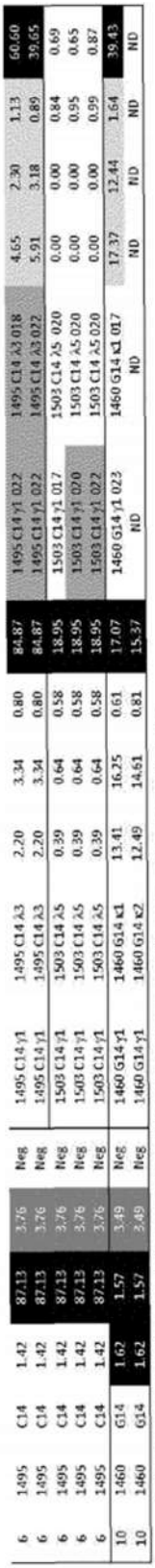
El índice de neutralización se expresó como la proporción de unidades de luminiscencia relativa normalizadas (RLU) de la cepa viral de prueba con respecto al virus de control SIVmac239 derivado del mismo sobrenadante de cultivo de células B de prueba. Los valores de corte utilizados para distinguir los golpes neutralizantes se determinaron por el índice de neutralización de un gran número de "pocillos de control negativo" que contenían sobrenadantes de cultivo de células B derivados de donantes sanos. La tasa de falsos positivos usando el valor de corte de 1,5 fue muy baja (1-3%; Figura 5A), y se redujo a cero si se usó el valor de corte de 2,0 (Figura 5B).

La Figura 5 resume los resultados del cribado de los que se seleccionaron cultivos de células B para el rescate de anticuerpos y se obtuvieron los anticuerpos monoclonales 1496_C09 (PG9), 1443_C16 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14) y 1495_C14 (PGC14). Los resultados revelan que la mayoría de los sobrenadantes de cultivo de células B neutralizantes no tenían reactividad de unión a proteínas gp120 o gp41 recombinantes solubles.

La Tabla 15 muestra los resultados de detección de los anticuerpos monoclonales 1496_C09 (PG9), 1443_C16 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14) y 1495_C14 (PGC14) durante el curso de su identificación en el método descrito en este solicitud. Se ilustra la actividad de neutralización de cada anticuerpo y su reactividad de unión correspondiente a gp120 o gp41 recombinante soluble, en el contexto del sobrenadante de cultivo de células B y los sobrenadantes de transfectante recombinante.

Tabla 15

Prioridad resultados de cultivo células B	Muestra ID por cultivo de células B			Cribado de cultivo de células B primario				Cribado transfectante para anticuerpos recombinantes						Cribado transfectante para anticuerpos monoclonales recombinantes					
				Índice de neutralización		ELISA OD		Combinaciones H&L		ELISA cuantitativo transfectante		Índice de neutralización		Combinaciones clonales H&L		ELISA cuantitativo transfectante		Índice de neutralización	
Rango	Placa	Pocillo		JRSCF	SF162	gp120	gp41	Familia de cadena pesada	Familia de cadena ligera	Conc. promedio anti-gp-120 o anti-gp41 (µg/ml)	Conc. IgG total promedio (µg/ml)	JRCSF	SF162	Clon de cadena pesada	Clon de cadena ligera	Conc. promedio anti-gp-120 o anti-gp41 (µg/ml)	Conc. IgG total promedio (µg/ml)	JRCSF	SF162
1	1456	P20		42.77	1.63	3.78	Neg	1456 P20 γ1	1456 P20 κ1	4.03	4.62	0.80	9.57	1456 P20 γ1 018	1456 P20 κ1 021	0.07	8.01	0.66	0.66
1	1456	P20		42.77	1.63	3.78	Neg	1456 P20 γ1	1456 P20 κ1	4.03	4.62	0.80	9.57	1456 P20 γ1 018	1456 P20 κ1 024	0.01	6.81	0.88	0.78
1	1456	P20		42.77	1.63	3.78	Neg	1456 P20 γ1	1456 P20 κ1	4.03	4.62	0.80	9.57	1456 P20 γ1 023	1456 P20 κ1 021	9.45	6.99	0.89	10.72
1	1456	P20		42.77	1.63	3.78	Neg	1456 P20 γ1	1456 P20 κ1	4.03	4.62	0.80	9.57	1456 P20 γ1 023	1456 P20 κ1 024	12.45	7.76	1.39	20.83
2	1477	B12		18.52	0.81	Neg	2.02	1477 B12 γ3	1477 B12 λ2	0.04	3.23	13.25	1.20	1477 B12 γ3 017	1477 B12 λ2 022	0.00	5.98	0.72	0.83
2	1477	B12		18.52	0.81	Neg	2.02	1477 B12 γ3	1477 B12 λ2	0.04	3.23	13.25	1.20	1477 B12 γ3 023	1477 B12 λ2 022	10.96	6.02	0.90	0.94
4	1443	C16		179.12	1.11	Neg	Neg	1443 C16 γ1	1443 C16 λ2	N/A	0.63	2.96	0.86	1443 C16 γ1 018	1443 C16 λ2 019	0.00	0.25	1.00	1.07
4	1443	C16		179.12	1.11	Neg	Neg	1443 C16 γ1	1443 C16 λ2	N/A	1.63	2.96	0.86	1443 C16 γ1 021	1443 C16 λ2 019	0.00	1.51	0.97	1.20
4	1443	C16		179.12	1.11	Neg	Neg	1443 C16 γ3	1443 C16 λ2	N/A	3.50	115.86	0.88	1443 C16 γ3 023	1443 C16 λ2 019	0.00	6.38	55.62	0.67
5	1496	C9		166.09	1.34	Neg	Neg	1496 C09 γ3	1496 C09 λ2	N/A	5.61	111.45	0.58	1496 C09 γ3 017	1496 C09 **λ2 017**	0.00	8.60	282.47	1.10
5	1496	C9		166.09	1.34	Neg	Neg	1496 C09 γ1	1496 C09 λ3	N/A	5.73	115.76	0.63	1496 C09 γ3 017	1496 C09 **λ3 024**	0.00	12.31	227.65	0.94
5	1496	C9		166.09	1.34	Neg	Neg	1496 C09 γ3	1496 C09 λ5	N/A	4.22	86.86	0.67	1496 C09 γ3 017	1496 C09 λ5 023	0.00	0.00	1.21	0.86
5	1496	C9		166.09	1.34	Neg	Neg	1496 C09 γ3	1496 C09 λ7	N/A	0.92	261.00	1.14	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	1495	C14		1.42	87.13	3.76	Neg	1495 C14 γ1	1495 C14 λ1	160	2.66	1.67	56.48	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	1495	C14		1.42	87.13	3.76	Neg	1495 C14 γ1	1495 C14 λ3	2.20	3.34	1.67	84.87	1495 C14 γ1 017	1495 C14 λ3 017	0.00	0.00	0.89	0.97
6	1495	C14		1.42	87.13	3.76	Neg	1495 C14 γ1	1495 C14 λ3	2.20	3.34	0.80	84.87	1495 C14 γ1 017	1495 C14 λ3 018	0.20	1.43	0.91	7.97
6	1495	C14		1.42	87.13	3.76	Neg	1495 C14 γ1	1495 C14 λ3	2.20	3.34	0.80	84.87	1495 C14 γ1 017	1495 C14 λ3 022	0.22	1.65	0.89	9.90
6	1495	C14		1.42	87.13	3.76	Neg	1495 C14 γ1	1495 C14 λ3	2.20	3.34	0.80	84.87	1495 C14 γ1 020	1495 C14 λ3 017	0.00	0.00	0.86	0.81
6	1495	C14		1.42	87.13	3.76	Neg	1495 C14 γ1	1495 C14 λ3	2.20	3.34	0.80	84.87	1495 C14 γ1 020	1495 C14 λ3 018	12.61	3.76	1.26	95.15
6	1495	C14		1.42	87.13	3.76	Neg	1495 C14 γ1	1495 C14 λ3	2.20	3.34	0.80	84.87	1495 C14 γ1 020	1495 C14 λ3 022	13.03	3.95	0.91	105.92
6	1495	C14		1.42	87.13	3.76	Neg	1495 C14 γ1	1495 C14 λ3	2.20	3.34	0.80	84.87	1495 C14 γ1 022	1495 C14 λ3 017	0.00	0.00	1.07	0.79



6	1495	C14	1.42	87.13	3.76	Neg	1495 C14 γ1	1495 C14 λ3	2.20	3.34	0.80	84.87	1495 C14 γ1 022	1495 C14 λ3 018	4.65	2.30	1.13	60.60
6	1495	C14	1.42	87.13	3.76	Neg	1495 C14 γ1	1495 C14 λ3	2.20	3.34	0.80	84.87	1495 C14 γ1 022	1495 C14 λ3 022	5.91	3.18	0.89	39.65
6	1495	C14	1.42	87.13	3.76	Neg	1503 C14 γ1	1503 C14 λ5	0.39	0.64	0.58	18.95	1503 C14 γ1 017	1503 C14 λ5 020	0.00	0.00	0.84	0.69
6	1495	C14	1.42	87.13	3.76	Neg	1503 C14 γ1	1503 C14 λ5	0.39	0.64	0.58	18.95	1503 C14 γ1 020	1503 C14 λ5 020	0.00	0.00	0.95	0.65
6	1495	C14	1.42	87.13	3.76	Neg	1503 C14 γ1	1503 C14 λ5	0.39	0.64	0.58	18.95	1503 C14 γ1 022	1503 C14 λ5 020	0.00	0.00	0.99	0.87
10	1460	G14	1.62	1.57	3.49	Neg	1460 G14 γ1	1460 G14 κ1	13.41	16.35	0.61	17.07	1460 G14 γ1 023	1460 G14 κ1 017	17.37	12.44	1.64	39.43
10	1460	G14	1.62	1.57	3.49	Neg	1460 G14 γ1	1460 G14 κ2	12.49	14.61	0.81	15.37	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Gris ligero: sugerió par H&L para el anticuerpo monoclonal por pocillos de prioridad.
Gris medio con letra negra: Denota clones derivados de la misma reserva de cadena H o L recombinante del pocillo de prioridad con secuencias idénticas.
En negrita: 1496 C09 clon λ3 024 es probablemente un contaminante cruzado en una reserva de ADN recombinante, ya que es idéntico a 1443 C16 λ2 019 en secuencia. 1496 C09 secuencia λ2 017 representa 21/22 clones en la reserva.
*Concentraciones anti-gp120 y anti-gp41 fueron extrapoladas de curvas estándar b12 y 2F5 en ELISA cuantitativo, respectivamente.
N/A = no aplicable porque estos resultados no eran ni positivos gp-120 ni gp-41 en el cultivo de células B.
ND = no realizado.

Los anticuerpos monoclonales purificados 1496_C09 (PG9), 1443_C16 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14) y 1495_C14 (PGC14) se analizaron para neutralizar 6 cepas de VIH adicionales de los clados A (94UG103), B (92BR020, JR-CSF), C (93IN905, IAVI_C22) y CRF01_AE (92TH021) (Tabla 16). Los anticuerpos 1496_C09 (PG9), 1443_C16 (PG16) y 1495_C14 (PGC14) mostraron un perfil de neutralización similar al obtenido con el perfil de neutralización de sueros donantes. Los pseudovirus se preincubaron con cada anticuerpo monoclonal

durante 1 hora o 18 horas antes de la infección de las células diana. valores CI_{50} derivados de 1 o 18 horas de preincubación fueron similares. Por lo tanto, en otros ensayos de neutralización que probaron anticuerpos monoclonales purificados, se usó 1 hora de preincubación.

La Tabla 17A muestra los perfiles de neutralización para los 5 anticuerpos monoclonales 1496_C09 (PG9), 1443_C16 (PG16), 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14) y 1495_C14 (PGC14) en valores de CI 50 en un panel extendido de 16 pseudovirus, junto con los conocidos anticuerpos neutralizantes de clado cruzado b12, 2G12, 2F5 y 4E10.

La Tabla 17B muestra la CI_{90} de dos anticuerpos monoclonales, 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) en el mismo panel diverso expandido de 16 pseudovirus VIH de diferentes clados, junto con conocidos anticuerpos neutralizantes de clado cruzado b12, 2G12, 2F5 y 4E10. La Figura 4 muestra la actividad de neutralización de los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) a otros 3 pseudovirus no incluidos en la Tabla 16.

Tabla 16. Ensayo de anticuerpo neutralizante: Sumario CI50

		CI50 (ug/mL) excepto donde se ha notado								
Incubación Virus/Ab		SF162	94UG103	92BR020	93IN905	IAVI_C22	92TH021	JRCSF	NL43	aMLV
1 hora	1443C16	>50	0.0211	>50	0.3302****	0.1143*	0.1362***	<0.0025	<0.0025**	>50
18 hora	1443C16	>50	0.0085	>50	0.2553*	0.1064***	0.0435	<0.0025	4.9874**	>50
1 hora	1456P20	0.1946	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.20	>50
18 hora	1456P20	0.0661	>50	>50	3.8384*	>50	>50	>50	0.05	>50
1 hora	1460G14	0.1789	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.17	>50
18 hora	1460G14	0.0573	>50	>50	3.1738*	>50	>50	>50	0.05	>50
1 hora	1495C14	0.0069	>50	1.1697	>50	>50	>50	>50	0.35	>50
18 hora	1495C14	<0.0025	>50	0.2442	0.1456*	13.3798	>50	>50	0.15	>50
1 hora	1496C09	>50	0.3336	>50	0.1444	24.8611	0.0612	<0.0025	0.2944*	>50
18 hora	1496C09	>50	0.0942	>50	0.0619	2.1073	0.0571	<0.0025	38.03	>50
1 hora	Z23 (1/dil'n)	13521	188	616	369	340	175	438	4793	<100
18 hora	Z23 (1/dil'n)	66074	262	1292	1396	614	336	1054	9472	<100

*meseta
**curva de inhibición plana – probablemente <0,0025 con meseta
***muy largo, pendiente ligera
****meseta con pendiente muy larga, ligera a curva

Tabla 17. Perfil de neutralización en un panel diverso de virus: Valores CI_{50}

		PG9	PG16	PGC14	PGG14	PG20	b12	2G12	2F5	4E10
Clado A	94UG103	0.1731	0.0080	>50	>50	>50	3.64	>50	3.79	9.7
	92RW020	0.0637	0.0040****	28.5960	>50	>50	>50	0.56	3.37	3.38
	93UG077	>50	>50	>50	>50	>50	41.12	>50	4.45	11.15
Clado B	92BR020	>50	>50	0.6366	>50	>50	27.5	2.26	>50	41.44
	APV-13	>50	>50	>50	>50	>50	>25	23.9	2.8	3.8
	APV-17	26.4465	>50	>50	>50	>50	>25	>50	2	5.1
	APV-6	0.0869	0.08****	7.4082	>50	25.7758	>25	5.3	0.1	0.4
	JRCSF	<0.0025	<0.0025	>50	>50	>50	0.16	0.66	3.36	6
Clado C	93IN905	0.1400	0.1016***	>50	>50	>50	34.15	>50	>50	1.55
	IAVI-C18	0.0535	0.0067	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
	IAVI-C22	24.8600	0.0687*	9.4999	>50	>50	3.6042	>50	>50	1.0229
	IAVI-C3	12.9103	14.8372	>50	>50	>50	5.0000	>50	>50	5.0000
Clado D	92UG024	10.9552	>50	>50	>50	>50	49.06	0.59	1.27	1.32
	92UG005	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	11.76	8.86
CRF01_AE	92TH021	0.1105	0.1273***	>50	>50	>50	9.99	>50	1.51	1.9
	CMU02	>50	>50	>50	>50	>50	4.25	>50	0.38	0.59
Pos C	NL43	N/A	<0.0025**	0.3727	0.1717	0.1880	0.06	0.75	2.41	4.95
Neg C	aMLV	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50

NA – No aplicable
CI_{50}: Concentración inhibitoria para inhibir 50% del virus

Tabla 17B. Perfil de neutralización en un panel diverso de virus: Valores CI_{90} para mAbs PG9 y PG16.

		PG9	PG16	b12	2G12	2F6	4E10
Clado A	94UG103	3.3736	1.5915	47.29	>50	46.63	>50
	92RW020	6.5462	>50	>50	6.23	27.74	36.11
	93UG077	>50	>50	>50	>50	33.44	>50
Clado B	92BR020	>50	>50	>50	24.09	>50	>50
	APV-13	>50	>50	>50	N/A	N/A	N/A
	APV-17	>50	>50	>50	N/A	N/A	N/A
	APV-6	1.9591	44.2600	>50	N/A	N/A	N/A
	JRCSF	<0.0025	0.0130	1.17	5.38	25.31	44.07
Clado C	93IN905	1.8945	>50	>50	>50	>50	12.82
	IAVI-C18	0.8659	0.2074	>50	>50	N/A	>50
	IAVI-C22	>50	>50	29.6187	>50	>50	16.405
	IAVI-C3	>50	>50		>50	N/A	N/A
Clado D	92UG024	>50	>50	>50	7.57	34.44	23.71
	92UG005	>50	>50	>50	>50	>50	>50
CRF01_AE	92TH021	1.9871	23.4110	>50	>50	18.78	23.52
	CMU02	>50	>50	34.2	>50	12.25	13.4
Pos C	NL43	N/A	>50	0.28	15.75	19.32	29.56
Neg C	aMLV	>50	>50	>50	>50	>50	>50

NA – No aplicable
CI_{90}: Concentración inhibitoria para inhibir 90% del virus
***Efecto de meseta

Ejemplo 5: Especificidad de unión de anticuerpos monoclonales para VIH gp120 por ensayo ELISA

Los anticuerpos monoclonales anti-gp120 purificados, 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14) y 1495_C14 (PGC14), se confirmaron por reactividad de unión a gp120 en ensayos ELISA. Cuando se titulan en diluciones en serie, los tres anticuerpos exhibieron perfiles de unión similares que sugieren una avidez relativa significativamente mayor que el control anti-gp120 (b12). MAb b12 se dirige contra un epítopo que se superpone al sitio de unión a CD4. (Burton DR et al. 1994. Efficient neutralization of primary isolates of HIV-1 by a recombinant human monoclonal antibody. Science 266: 1024-1027).

La Figura 5 muestra curvas de respuesta a la dosis de 1456_P20 (PG20), 1460_G14 (PGG14) y 1495_C14 (PGC14) que se unen a gp120 recombinante en ELISA en comparación con el control anti-gp120 (b12). Los datos mostrados representaron valores promedio de OD de pocillos ELISA triplicados obtenidos en la misma placa.

Los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) se analizaron para determinar la unión a proteínas de envoltura recombinantes solubles derivadas de varias cepas de VIH en el ensayo ELISA. Los ensayos ELISA se realizaron como se describe en Pantophlet, R., et al. J Virol 77, 642-658 (2003). Para los ELISA de unión a antígeno, se agregaron diluciones en serie de PG9 a los pocillos recubiertos con antígeno y se sondeó la unión con inmunoglobulina de cabra anti-humana conjugada con fosfatasa alcalina G (IgG) $F(ab')_2$ Ab (Pierce). Para los ELISA de competición, se añadieron mAb de la competencia a los pocillos de ELISA y se incubaron durante 15 minutos antes de añadir 15 µg/ml de PG9 biotinilado a cada pocillo. El PG9 biotinilado se detectó usando estreptavidina conjugada con fosfatasa alcalina (Pierce) y se visualizó usando sustrato de fosfato de *p*-nitrofenol (Sigma). Se usó VIH-HXB2 gp120 para ensayos ELISA de competición.

La Figura 6 muestra resultados de ensayos de unión a ELISA de anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) contra VIH-1 YU2 gp140, JR-CSFgp120, péptido de regiones externas proximales a la membrana (MPER) del polipéptido gp41 y V3. Luego se confirmó la especificidad de los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) para gp120, pero se observó que la unión a la glicoproteína de la envoltura soluble era débil.

Ejemplo 6: Reactividad de unión de los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) a proteínas de envoltura expresadas en la superficie celular transfectada y la competencia por CD4 soluble (sCD4).

Los ensayos de unión a células MAb se realizaron como se describe en Pancera, M. y Wyatt, R. Virology 332, 145-156 (2005). Se agregaron cantidades titulantes de PG9 y PG16 a células 293T transfectadas con Env VIH-1, se incubaron durante 1 hora a 4°C, se lavaron con tampón FACS y se tiñeron con IgG anti-humano de cabra

$F(ab')_2$Conjugado con ficoeritina. Para los ensayos de competición, se añadieron a las células anticuerpos competidores 15 minutos antes de añadir 0,1 µg/ml de PG9 o PG16 biotinilado. Para los ensayos de inhibición de sCD4, se añadieron 40 µg/ml de sCD4 a las células y se incubaron durante 1 h a 4°C antes de agregar cantidades titulantes de anticuerpos. La unión se analizó usando citometría de flujo, y las curvas de unión se generaron trazando la intensidad de fluorescencia media de la unión al antígeno en función de la concentración de anticuerpos.

Se recubrieron placas ELISA de noventa y seis pocillos durante la noche a 4°C con 50 µL PBS que contiene 100 ng de gp120 o gp140 por pocillo. Los pocillos se lavaron cuatro veces con PBS que contenía Tween 20 al 0,025% y se bloquearon con BSA al 3% a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron diluciones en serie de PG9 a los pocillos recubiertos con antígeno, se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y se lavaron 4 veces con PBS suplementado con Tween 20. al 0,025%. La unión se sondeó con inmunoglobulina G humana de cabra conjugada con fosfatasa alcalina (IgG) $F(ab')_2$ Ab (Pierce) diluido 1:1000 en PBS que contiene 1% de BSA y 0,025% de Tween 20. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 h, se lavó cuatro veces y la placa se desarrolló agregando 50 ml de L sustrato de fosfatasa alcalina (Sigma) a 5 ml de tampón de tinción de fosfatasa alcalina (pH 9,8), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La densidad óptica a 405 nm se leyó en un lector de microplacas (Molecular Devices). Para los ELISA de competencia, se agregaron mAb de la competencia a los pozos de ELISA recubiertos con gp120 HxB2 o gp140 YU2 y se incubaron durante 15 minutos antes de agregar 15 µg/ml de PG9 biotinilado a cada pocillo. La PG9 biotinilada se detectó usando estreptavidina conjugada con fosfatasa alcalina (Pierce) y se visualizó usando sustrato de fosfato de p-nitrofenol (Sigma). Para los ELISA de inhibición de sCD4, se añadieron 5 µg/ml de sCD4 a los pocillos recubiertos con antígeno y se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de agregar cantidades titulantes de PG9. Se usó un lector de placas FACSArray™ (BD Biosciences, San José, CA) para el análisis de citometría de flujo y el software FlowJo™ para la interpretación de datos.

El VIH gp160 derivado de YU2 se transfectó en 293 células. La unión de los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) se detectó en células transfectadas (Figura 7). La preincubación de las células transfectadas con CD4 soluble (sCD4) inhibió parcialmente la unión del anticuerpo monoclonal para 1496_C09 (PG9) y para 1443_C16 (PG16), lo que sugiere que la unión del anticuerpo se ve afectada por la presencia de sCD4. La unión se inhibe en al menos 15%, al menos 20%, al menos 25% o al menos 30%. También se detectó la unión de los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) a las células 293 transfectadas con gp160 derivadas de las cepas JR-CSF y ADA (Figura 8). La sCD4 bloqueó la unión de los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) a las células transfectadas con JR-CSF. Los resultados confirman además que las actividades de unión de los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) se ven afectadas por la presencia de sCD4.

Ejemplo 7: Reactividad de unión de los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) a pseudovirus.

El ensayo de captura de virus *in vitro* se usó para evaluar si los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) se unen a pseudovirus competentes de entrada intacta. Los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) se revistieron en el fondo de la placa de 96 pocillos mediante Fc antihumano. El pseudovirus JR-CSF fue agregado y capturado por el anticuerpo monoclonal 1443_C16 (PG16) o 1496_C09 (PG9) de una manera dependiente de la dosis. Se agregaron células diana para iniciar la infección. La infección medida en RLU representaba la actividad de unión y captura de los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9). La Figura 9 muestra la unión y captura del pseudovirus JR-CSF por los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) de una manera dependiente de la dosis, que es similar o mejor que otro anticuerpo neutralizador amplio y potente conocido 2G12.

Ejemplo 8: Los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) compiten entre sí y con sCD4 en la unión al pseudovirus JR-CSF.

En una versión de competencia del ensayo de captura de virus donde el pseudovirus JR-CSF fue capturado por los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16), se midió la competencia de la captura por los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16), 1496_C09 (PG9) y sCD4. La Figura 10B muestra que la unión del anticuerpo monoclonal 1443_C16 (PG16) al pseudovirus JR-CSF estaba bloqueada por sí misma, el anticuerpo monoclonal 1496_C09 (PG9) y sCD4 de una manera dependiente de la dosis. De manera correspondiente, la Figura 10B muestra que la unión del anticuerpo monoclonal 1496_C09 (PG9) al pseudovirus JR-CSF estaba bloqueada por sí misma, el anticuerpo monoclonal 1443_C16 (PG16) y sCD4 de una manera dependiente de la dosis. Los resultados indicaron que los anticuerpos monoclonales 1443_C16 (PG16) y 1496_C09 (PG9) se unen a epítopos estrechamente relacionados en gp120 y su unión se ve afectada por la presencia de sCD4 presumiblemente debido a cambios conformacionales inducidos en la envoltura del VIH-1 por sCD4.

Ejemplo 9: Propiedades de unión a antígeno de PG9 y PG16.

Las propiedades de unión al antígeno de PG9 y PG16 se determinaron mediante ensayos ELISA como se muestra en la Figura 11A-B. Se determinó la unión de PG9 y PG16 a gp120 monomérico y construcciones de gp140 trimerizadas artificialmente (Fig. 11A). La unión de PG9 y PG16 a Env se expresa en la superficie de las células 293T

según lo determinado por citometría de flujo. (Fig. 11B). Se usó b12 como control para ensayos ELISA. El bNAb b12 y el anticuerpo no neutralizante b6 se incluyeron en los ensayos de unión a la superficie celular para mostrar los porcentajes esperados de Env escindido y no escindido expresado en la célula superficie.

Ejemplo 10: Unión de PG9 y PG16 a trímeros de VIH-1 YU2 defectuosos en la escisión.

La unión de PG9 y PG16 a trímeros de VIH-1 YU2 defectuosos en la escisión se determinó por citometría de flujo. PG9 y PG16 se unen con alta afinidad a los trímeros de VIH-1 YU2 defectuosos de escisión como se muestra en la Figura 12. Las curvas de unión se generaron trazando la intensidad de fluorescencia media (MFI) de la unión al antígeno en función de la concentración de anticuerpos.

Ejemplo 11: Mapeo de los epítopos PG9 y PG16.

El mapeo de los epítopos de los epítopos PG9 y PG16 se realizó mediante un ensayo de unión competitivo como se muestra en la Figura 13. PG9 y PG16 compitieron entre sí por la unión de Env a la superficie celular y ninguno de los anticuerpos compitió con el anticuerpo b12 CD4bs por la unión a Env. El anticuerpo de la competencia se indica en la parte superior de cada gráfico. (Fig. 13A). La ligadura de la superficie celular Env con sCD4 disminuyó la unión de PG9 y PG16. Se incluyó 2G12 para controlar la eliminación inducida por CD4 de gp120. (Fig. 13B). sCD4 inhibió la unión de PG9 a gp140 JR-CSF trimerizado artificialmente según lo determinado por ELISA. (Fig. 13C). PG9 compitió con 10/76b (anti-V2), F425/b4e8 (anti-V3) y X5 (CD4i) por la unión de gp120 en ensayos ELISA de competición. (Fig. 13D). PG9 y PG16 no lograron unirse a las variantes de VIH-1 JR-CSF eliminadas en bucle variable expresadas en la superficie de las células 293T. Se incluyó 2G12 para controlar la expresión de Env en la superficie celular. (Fig. 13E).

Ejemplo 12: Ensayos ELISA de competición usando PG9.

Cuando se realizaron ensayos ELISA de competición usando PG9, PG9 compitió con c108g (anti-V2) y compitió parcialmente con 17b (CD4i). No se observó competencia con A32 (anti-C1/C2/C4/CD4i), C11 (C1), 2G12 (escudo de glucano), b6 (CD4bs), b3 (CD4bs) o 23b (C1/C5) para la unión de gp120 HxB2 como se muestra en la Figura 14.

Ejemplo 13: Unión de PG9 y PG16 a VIH-1 JR-FL E168K.

En la Figura 15 se muestra la unión del anticuerpo al VIH-1JR-FLΔCT E168K Env expresado en la superficie de las células 293T según lo determinado por citometría de flujo. Se usó un constructo citoplasmático con cola eliminada para aumentar la expresión de la superficie celular. El bNAb b12 y el anticuerpo no neutralizante b6 se incluyeron en los ensayos de unión a la superficie celular para mostrar los porcentajes esperados de Env escindido y no escindido expresados en la superficie celular. (Pancera M., et al. Virology 332: 145 (2005). El VIH-1JR-FL E168K se generó por mutagénesis dirigida al sitio. Las curvas de unión se generaron trazando el MFI de la unión al antígeno en función de la concentración de anticuerpos.

Ejemplo 14: Unión de PG9 a gp120 desglicosilada.

$gp120_{DU422}$ se trató con 40 mU/µg de endoglicosidasa H (Endo H, New England Biolabs) en tampón de acetato de sodio durante 24 horas a 37°C. La gp120 tratada de forma simulada se trató en las mismas condiciones, pero la enzima se omitió de la reacción. La unión de PG9 y b6 a gp120 tratado con EndoH y simulado se determinó mediante ELISA como se muestra en la Figura 16.

Ejemplo 15: Actividad de neutralización contra VIH-1_{SF162} K160N

Actividad de neutralización de PG9 y PG16 contra VIH-1 SF162 y VIH-1 SF162 K160N se determinó usando un ensayo indicador de replicación de luciferasa de una sola ronda del virus pseudotipado. El VIH-1 SF162 K160N se generó por mutagénesis dirigida al sitio como se muestra en la Figura 17.

Ejemplo 16: Unión de PG9 y PG16 a trituradores mixtos

Las sustituciones de alanina en las posiciones 160 y 299 se introdujeron en el VIH-1 YU2 Env para abolir la unión de PG9 y PG16. También se introdujo una sustitución de alanina en la posición 295 en la misma construcción para anular la unión de 2G12. La cotransfección de células 293T con WT y plásmidos mutantes en una proporción 1:2 dio como resultado la expresión de 29% de homotrímeros mutantes, 44% de heterotrímeros con dos subunidades mutantes, 23% de heterotrímeros con una subunidad mutante y 4% de homotrímeros de tipo silvestre. Estas proporciones se calcularon utilizando la fórmula descrita en Yang, X., Kurteva, S., Lee, S. y J. Sodroski, J Virol 79 (6): 3500-3508 (marzo de 2005), y se supone que es mutante y silvestre de tipo gp120 se mezclan aleatoriamente para formar recortadores. La unión de mAbs a los trímeros Env se determinó por citometría de flujo como se muestra en la Figura 18. Se incluyó b12 como control para la expresión de la superficie celular Env.

Ejemplo 17: Actividad de neutralización de PG9 o PG16 en VIH con mutaciones de alanina dentro de gp120.

Las mutaciones de alanina dentro de la gp120 del VIH disminuyen la actividad de neutralización de PG9 o PG16 como se muestra en la Tabla 21. En la tabla, la numeración de aminoácidos se basa en la secuencia de VIH-1 HxB2. Los cuadros están codificados por colores de la siguiente manera: blanco, el aminoácido es idéntico entre 0 y 49% de todos los aislados de VIH-1; gris claro, el aminoácido es idéntico entre el 50 y el 90% de los aislados; gris oscuro, el aminoácido es idéntico entre el 90 y el 100% de los aislamientos. La identidad de aminoácidos se determinó en base a una alineación de secuencia de los aislados de VIH-1 enumerados en la base de datos de secuencia de VIH en VIH-web.lanl.gov/content/VIH-db/mainpage.html. C se refiere a dominios constantes y V se refiere a bucles variables. La actividad de neutralización se informa como un aumento de veces en el valor de CI_{50} en relación con WT JR-CSF y se calculó usando la ecuación (CI_{50} mutante/CI_{50} WT). Las cajas están codificadas por colores de la siguiente manera: blanco, sustituciones que tuvieron un efecto negativo en la actividad de neutralización; gris claro, aumento de CI_{50} de 4-9 veces; gris medio, 10 - 100 veces aumento de CI_{50}; gris oscuro, >100 veces aumento de CI_{50}. Los experimentos se realizaron por triplicado y los valores representan un promedio de al menos tres experimentos independientes.

Tabla 18A

Clado	Virus	CI50 (µg/ml)[a]							CI50 (1/Dil'n)[b]
		b12	2G12	2F5	4E10	PG9	PG16	PGC14	Suero de donante
A	MGRM-A-001	>50	>50	>50	15.08	>50	>50	>50	<100
	MGRM-A-002	>50	>50	>50	6.45	0.02	0.004	>50	804
	MGRM-A-003	>50	>50	7.37	5.94	0.65	2.65	>50	<100
	MGRM-A-004	>50	>50	7.49	3.14	0.02	0.04	>50	523
	MGRM-A-005	3.64	>50	5.70	4.09	0.28	0.09	>50	175
	MGRM-A-006	13.62	13.75	15.73	9.87	>50	>50	>50	131
	MGRM-A-007	>50	>50	16.33	1.82	0.37	5.91	>50	142
	MGRM-A-008	>50	>50	>50	7.59	>50	>50	>50	142
	MGRM-A-009	4.34	7.47	9.40	12.01	0.03	0.01	>50	941
	MGRM-A-010	>50	17.01	20.75	14.44	0.02	0.004	>50	1430
	MGRM-A-011	4.01	>50	>50	2.88	0.02	0.24	>50	404
	MGRM-A-012	>50	>50	2.36	4.27	11.18	20.72	>50	<100
	MGRM-A-013	7.04	>50	0.66	1.46	0.16	0.09	>50	350
	MGRM-A-014	>50	>50	1.43	1.74	0.62	20.33	>50	158
	94UG103	6.92	48.12	1.92	4.97	0.24	0.04	>50	350
	92RW020	>50	0.48	3.36	4.54	0.08	0.28	46	282
	93UG077	46.95	>50	3.30	10.60	>50	>50	>50	206
	94KE105	>50	7.22	>50	7.63	29.56	6.13	>50	<100
	93RW029	>50	>50	>50	15.52	1.19	3.83	42	256
	92RW009	>50	26.14	39.08	>50	0.03	0.11	>50	254
	92UG031	>50	>50	3.81	4.94	3.08	0.43	>50	259
	92RW026	>50	17.20	8.63	12.88	0.27	0.03	>50	361
	92UG037	>50	45.24	3.24	8.84	0.02	0.01	>50	1252
	92RW008	9.46	22.47	10.41	14.53	0.01	0.002	37	4067
	92RW021*	>50	>50	4.16	4.87	0.05	0.11	>50	316
	VLGCA1	>50	>50	3.90	4.58	0.07	0.18	>50	197
	92RW024	>50	>50	8.22	8.88	0.18	0.08	>50	241

Tabla 18B

Clado	Virus	CI50 (µg/ml)[a]							CI50 (1/Dil'n)[b]
		b12	2G12	2F5	4E10	PG9	PG16	PGC14	Suero de donante
B	6535.3 (Agudo)	1.93	3.85	2.76	1.23	0.22	36.88	35	387
	QH0692.42 (Agudo)	0.73	4.39	5.42	12.67	>50	>50	>50	<100
	SC422661.8 (Agudo)	6.11	0.84	>50	6.35	0.79	1.13	>50	182
	PVO.4 (Agudo)	>50	0.80	>50	18.32	4.01	5.43	>50	171
	TRO.11 (Agudo)	>50	0.29	>50	1.39	5.43	0.22	>50	222
	CAAN.A2 (Agudo)	>50	>50	23.05	17.89	5.67	8.83	>50	<100
	TRJ0.58 (Agudo)	>50	>50	>50	11.94	0.43	1.16	>50	171
	THR0.18 (Agudo)	3.62	>50	>50	4.68	12.39	1.34	>50	<100
	92BR020	>50	4.84	>50	>50	>50	>50	4	<100
	APV_13	>50	9.24	3.81	7.33	>50	>50	>50	<100
	APV_17	>50	>50	4.61	10.53	14.59	24.78	>50	<100
	APV_6	>50	1.90	0.25	1.10	0.12	0.29	23	394
	93TH305	4.17	0.55	7.61	12.33	2.08	19.34	6	133
	VLGCB3	0.15	7.90	>50	5.76	0.02	0.40	21	244
	JRCSF	0.21	0.37	1.85	3.30	0.003	0.001	15	8425
	NL43	0.17	0.49	2.02	4.67	0.32	0.02	40	1488
	MGRM-Crónico-B-001	0.75	0.08	0.55	1.46	>50	>50	>50	<100
	MGRM-Crónico-B-002	0.86	>50	1.25	2.19	1.41	3.06	>50	220
	MGRM-Crónico-B-003	>50	0.06	1.00	3.50	50.00	0.19	>50	280
	MGRM-Crónico-B-004	0.26	8.65	2.41	3.70	0.11	0.01	>50	1316
	MGRM-Crónico-B-008	2.82	0.55	>50	16.70	6.66	0.73	>50	140
	MGRM-Crónico-B-010	>50	1.50	0.96	1.69	0.004	0.01	27	1640
	MGRM-Crónico-B-011	2.11	>50	0.81	1.07	>50	>50	>50	249
	MGRM-Crónico-B-012	>50	0.22	17.65	48.05	0.91	3.74	>50	304
	MGRM-Crónico-B-017	2.59	>50	>50	2.77	0.32	0.02	>50	644
	MGRM-Crónico-B-018	0.66	>50	10.80	23.19	0.16	0.70	>50	180
	MGRM-Crónico-B-020	6.16	0.20	0.78	2.45	>50	>50	>50	<100
	MGRM-Crónico-B-023	>50	0.16	0.10	27.92	0.04	0.13	>50	286
	MGRM-Crónico-B-024	>50	>50	>50	9.19	0.18	0.01	>50	884
	JRFL	0.02	1.45	3.54	18.91	>50	>50	>50	<100
	SF162	0.02	1.67	2.52	4.28	>50	>50	<0.0025	9777

Tabla 18C

Clado	Virus	CI50 (µg/ml)[a]							CI50 (1/Dil'n)[b]
		b12	2G12	2F5	4E10	PG9	PG16	PGC14	Suero de donante
C	MGRM-C-001	>50	2.93	>50	5.66	>50	16.79	>50	175
	MGRM-C-002	>50	>50	44.68	18.19	>50	28.30	>50	<100
	MGRM-C-004	5.46	>50	>50	24.24	1.18	5.09	>50	183
	MGRM-C-005	2.66	>50	>50	16.41	2.98	2.55	>50	306
	MGRM-C-006	>50	>50	>50	4.94	0.23	2.62	>50	224
	MGRM-C-007	>50	>50	>50	5.84	0.09	0.05	>50	598
	MGRM-C-008	1.51	>50	>50	2.97	>50	>50	>50	160
	MGRM-C-009	>50	>50	>50	0.56	>50	>50	>50	<100
	MGRM-C-010	>50	>50	>50	10.96	12.45	>50	>50	<100
	MGRM-C-012	>50	>50	>50	0.44	0.24	0.48	>50	432
	MGRM-C-013	>50	>50	18.35	2.10	>50	>50	>50	105
	MGRM-C-014	>50	>50	>50	2.48	0.64	>50	>50	124
	MGRM-C-015	13.30	1.75	>50	2.52	0.50	0.26	>50	365
	MGRM-C-017	>50	>50	>50	1.47	1.52	1.80	>50	190
	MGRM-C-019	>50	>50	>50	3.49	0.01	0.002	12	6894
	MGRM-C-020	>50	18.53	>50	2.80	>50	>50	>50	<100
	MGRM-C-022	>50	>50	>50	5.71	0.19	0.25	>50	126
	MGRM-C-023	13.88	>50	>50	1.95	0.51	0.09	>50	220
	MGRM-C-024	>50	>50	>50	22.61	0.22	0.04	>50	494
	MGRM-C-025	>50	>50	>50	5.58	0.17	0.04	>50	434
	93IN905	21.38	>50	>50	1.26	0.03	0.25	19	647
	IAVIC_18	>50	>50	>50	>50	0.10	0.02	>50	577
	IAVI_C22	7.64	>50	>50	2.02	0.14	0.02	25	1002
	IAVI_C3	0.94	>50	>50	2.85	1.45	9.55	12	443
	98IN022	0.42	>50	>50	0.53	0.006	0.003	9	2708
	93MW959	>50	>50	>50	4.55	0.04	0.007	>50	976
	97ZA012	>50	>50	>50	4.70	1.27	2.55	>50	188
CRF08_BC	98CN006	>50	>50	>50	1.91	>50	>50	>50	397
CRF07_BC	98CN009	1.52	>50	>50	2.46	1.07	5.76	43	289

Tabla 18D

Clado	Virus	CI50 (µg/ml)[a]							CI50 (1/Dil'n)[b]
		b12	2G12	2F5	4E10	PG9	PG16	PGC14	Suero de donante
D	MGRM-D-001	>50	>50	0.63	1.84	>50	>50	>50	<100
	MGRM-D-002	>50	>50	24.64	9.44	0.027	0.01	29	515
	MGRM-D-003	>50	>50	>50	2.49	0.02	0.01	>50	363
	MGRM-D-004	>50	>50	2.30	1.58	0.03	0.01	>50	616
	MGRM-D-005	>50	25.66	>50	35.16	0.59	19.66	>50	<100
	MGRM-D-008	>50	>50	>50	42.90	6.86	>50	>50	<100
	MGRM-D-011	7.75	1.50	>50	0.91	0.06	0.01	>50	298
	MGRM-D-012	0.13	>50	1.70	1.13	9.31	0.35	>50	<100
	MGRM-D-013	>50	>50	2.12	5.38	0.06	0.11	>50	<100
	MGRM-D-014	>50	>50	2.22	3.24	0.02	0.003	48	5127
	MGRM-D-016	1.12	>50	9.85	15.45	0.10	0.02	>50	364
	MGRM-D-018	1.39	0.12	4.05	3.90	0.02	0.004	>50	883
	MGRM-D-019	>50	>50	0.14	0.04	0.03	0.01	>50	497
	MGRM-D-020	>50	>50	>50	>50	2.03	16.27	>50	<100
	MGRM-D-021	5.23	22.98	>50	13.26	>50	>50	>50	<100
	MGRM-D-022	17.63	>50	8.45	16.92	>50	>50	>50	<100
	MGRM-D-024	5.92	>50	>50	3.60	0.03	0.02	>50	239
	MGRM-D-026	1.55	>50	4.37	2.95	17.51	>50	>50	<100
	MGRM-D-028	0.78	>50	>50	1.28	4.39	>50	>50	<100
	MGRM-D-029	>50	>50	>50	5.30	>50	>50	>50	<100
	92UG024	45.64	0.42	0.95	2.17	1.91	23.98	>50	112
	92UG005	>50	>50	8.61	7.46	>50	>50	>50	<100
	92UG046	0.07	>50	>50	12.15	0.64	1.42	>50	114
	92UG001	1.01	>50	12.98	13.58	41.79	>50	>50	<100
	94UG114	>50	13.92	>50	9.72	>50	>50	>50	<100

Tabla 18E

Clado	Virus	CI50 (µg/ml)[a]							CI50 (1/Dil'n)[b]
		b12	2G12	2F5	4E10	PG9	PG16	PGC14	Suero de donante
CRF01_AE	MGRM-AE-001	25.95	>50	0.29	0.85	2.97	4.33	>50	<100
	MGRM-AE-002	17.10	>50	0.31	0.55	0.04	0.01	>50	653
	MGRM-AE-003	>50	>50	0.24	0.34	0.02	0.03	>50	211
	MGRM-AE-004	>50	>50	0.98	1.27	0.01	0.002	>50	1773
	MGRM-AE-005	0.63	>50	0.14	0.47	0.16	0.02	>50	233
	MGRM-AE-006	>50	>50	0.18	0.23	0.05	0.03	>50	151
	MGRM-AE-007	>50	>50	0.07	0.45	0.11	0.04	>50	176
	MGRM-AE-008	>50	>50	>50	0.94	10.58	3.25	>50	141
	92TH021	N/A	>50	N/A	1.17	0.09	0.10	>50	192
	CMU02	29.32	>50	0.60	0.72	7.69	43.63	>50	142
CRF_AG	MGRM-AG-001	11.87	0.69	0.75	1.12	8.83	0.03	>50	388
	MGRM-AG-002	0.89	0.54	0.54	0.80	0.04	0.03	>50	147
	MGRM-AG-003	>50	>50	0.14	0.64	9.71	>50	>50	<100
	MGRM-AG-005	>50	>50	>50	2.13	29.67	>50	>50	150
	MGRM-AG-006	>50	3.92	0.85	1.76	>50	>50	>50	<100
	MGRM-AG-008	>50	>50	0.54	1.48	0.02	0.002	45	1518
	MGRM-AG-009	>50	>50	24.80	31.39	>50	>50	>50	<100
	MGRM-AG-011	>50	>50	>50	1.36	0.01	0.002	>50	1427
	MGRM-AG-012	10.40	1.94	0.33	0.86	1.37	25.13	>50	<100
	MGRM-AG-013	>50	0.95	1.79	2.61	0.23	0.31	>50	<100
G	MGRM-G-001	>50	>50	4.1	2.04	0.16	0.15	>50	<100
	MGRM-G-004	>50	>50	>50	1.47	>50	>50	>50	<100
	MGRM-G-006	>50	>50	1.33	1.23	0.51	2.42	>50	116
	MGRM-G-009	>50	>50	7.21	1.34	4.90	>50	>50	<100
	MGRM-G-011	>50	>50	1.16	1.44	0.19	0.04	>50	150
	MGRM-G-013	>50	>50	0.59	1.15	>50	>50	>50	<100
	MGRM-G-014	>50	>50	9.65	13.67	6.32	6.98	>50	<100
	MGRM-G-015	>50	>50	0.43	1.07	1.51	5.33	>50	<100
	MGRM-G-016	>50	>50	16.82	1.02	0.40	11.35	>50	<100
	MGRM-G-017	>50	>50	0.60	1.14	0.03	0.02	>50	453
	MGRM-G-019	3.77	31.03	>50	6.53	0.67	1.21	>50	<100
	MGRM-G-024	2.38	>50	1.07	1.57	0.07	0.01	>50	236
	MGRM-G-025	>50	31.94	>50	1.70	>50	>50	>50	<100
	MGRM-G-027	>50	>50	0.28	1.19	0.01	0.01	>50	351
	MGRM-G-028	>50	28.25	2.24	6.32	0.13	3.09	>50	<100

Tabla 18F

Clado	Virus	CI50 (µg/ml)[a]							CI50 (1/Dil'n)[b]
		b12	2G12	2F5	4E10	PG9	PG16	PGC14	Suero de donante
F	MGRM-F1-004	>50	>50	4.31	2.74	0.11	0.43	>50	104
	MGRM-F1-006	>50	>50	1.10	1.01	1.45	0.27	>50	<100
	MGRM-F1-008	>50	>50	1.61	2.75	>50	>50	>50	<100
	MGRM-F1-010	>50	N/A	14.56	3.69	0.03	0.01	>50	634
	MGRM-F1-012	>50	1.81	>50	0.37	0.01	0.003	>50	866
	MGRM-F1-013	>50	>50	4.57	N/A	0.56	N/A	6	142
	MGRM-F1-014	>50	>50	15.13	7.36	0.01	0.01	>50	437
	MGRM-F1-015	>50	>50	0.10	0.53	>50	>50	>50	<100
	MGRM-F1-016	>50	>50	21.47	7.61	0.58	1.12	>50	<100
	MGRM-F1-017	>50	>50	>50	4.92	>50	>50	>50	<100
	MGRM-F1-018	>50	>50	3.91	3.60	0.03	0.01	>50	432
	MGRM-F1-020	>50	>50	0.59	0.66	4.55	4.35	>50	<100
	MGRM-F1-021	>50	14.09	1.37	1.87	>50	>50	46	<100
	MGRM-F1-022	>50	>50	1.26	1.01	0.06	0.08	>50	246
	MGRM-F1-023	>50	9.23	1.78	0.44	>50	>50	>50	101
rControl neg.	aMLV	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	<100

[a] Cuadros blancos indican un CI50 de >50 µg/mL, cuadros blancos indican 50 µg/mL > CI50 > 10 µg/mL, cuadros de color gris más ligero indican 10 µg/mL > CI50 > 1 µg/mL, cuandros grises medios indican 1 µg/mL > CI50 > 0,1 µg/mL, cuadros grises más oscuros indican CI50 < 0,01 µg/mL. N.D., no realizado.

[b] Cuandros blancos indican un CI50 de < 1:100 dilución, cuadros grises oscuros indican 1:50 > CI50 > 1:150, cuadros grises más ligeros indican 1:150 > CI50 > 1:500, cuadros grises medios indican 1:500 > CI50 > 1:1000, cuadros grises

más oscuros indican CI50 > 1:1000 dilución.

Tabla 19A. Potencia de neutralización.

		CI_{90} mediano (µg/mL) contra virus neutralizados con un CI_{90} <50 µg/mL						
Clado [a]	# Virus	b12	2G12	2F5	4E10	PG9	PG16	PGC14
A	27	48.45	17.77	28.82	40.62	0.99	0.81	>50
B	31	2.30	4.65	25.85	32.38	0.11	0.01	9.45
C	27	28.41	28.67	>50	23.37	2.94	5.10	>50
D	25	12.68	8.76	9.02	23.45	0.34	0.44	>50
CRF01_AE	10	12.68	>50	8.14	12.95	0.36	1.51	>50
CRF_AG	10	16.97	7.04	13.49	15.78	0.28	1.86	>50
G	15	23.62	>50	17.54	16.67	1.91	1.96	>50
F	15	>50	21.49	17.77	7.64	0.25	0.55	>50
total	162	20.30	13.27	17.54	23.37	0.36	1.16	9.45

Cuadros blancos indican una potencia media de >50 µg/mL, cuandros grises entre 20 y 50 µg/mL, gris más ligero entre 2 y 20 µg/mL, gris medio entre 0,2 y 2 µg/mL, y gris más oscuro < 0,2 µg/mL.

* Virus CRF_07BC y CRF_08BC no incluidos en el análisis de clado porque solo existía un virus probado de cada uno de estos clados.

Tabla 19B. Anchura de neutralización.

		% virus neutralizado con un CI_{90} <50 µg/ml						
Clado [a]	# Virus	b12	2G12	2F5	4E10	PG9	PG16	PGC14
A	27	4	4	33	22	74	41	0
B	31	45	52	45	23	42	26	6
C	27	15	4	0	41	52	41	0
D	25	28	12	12	20	44	36	0
CRF01_AE	10	11	0	67	70	60	60	0
CRF_AG	10	10	30	70	60	40	40	0
G	15	13	0	53	53	47	27	0
F	15	0	7	47	43	47	29	0
total	162	19	15	33	36	51	35	4
		% virus neutralizado con un CI_{90} <1.0 µg/ml						
Clado [a]	# Virus	b12	2G12	2F5	4E10	PG9	PG16	PGC14
A	27	0	0	0	0	36	27	0
B	31	10	6	0	0	13	19	3
C	27	0	0	0	0	15	15	0
D	25	0	4	0	0	32	20	0
CRF01_AE	10	0	0	0	0	40	30	0
CRF_AG	10	0	0	0	0	30	10	0
G	15	0	0	0	0	13	7	0
F	15	0	0	0	0	33	21	0
total	162	2	2	0	0	25	18	<1

Los cuadros blancos indican que ningún virus estaba neutralizado, gris más oscuro indica 1 a 30% de virus estaban neutralizados, gris más ligero indica 30 a 60% de virus estaban neutralizados, gris medio indica 60 a 90% de virus estaban neutralizado, y gris más oscuro indican 90 a 100% de virus estaban neutralizados.
* Virus CRF_07BC y CRF_08BC no incluidos en el análisis de clado porque solo existía un virus probado de cada uno de estos clados.

Tabla 20. La actividad de neutralización de PG9 y PG16 contra pseudovirus JR-CSF que contiene mutaciones de punto de alanina.

Mutación[a,b]	Dominio gp120[c]	Incremento Fold CI_{50} relativo al tipo silvestre[d]		Mutación[a,b]	Dominio gp120[c]	Incremento Fold CI_{50} relativo al tipo silvestre[d]	
		PG9	PG16			PG9	PG16
W112A	C1	1	1	P299A	V3 (base)	200	1400
V120A	C1	2	1	N301A	V3 (base)	9	3
K121A	C1 (V1/V2 (troncal)	1	1	N302A	V3 (troncal)	1	1
L122A	C1 (V1/V2 (troncal)	2	1	R304A	V3 (troncal)	2	3
L125A	C1 (V1/V2 (troncal)	1	1	K305A	V3 (troncal)	50	2800
V127A	C1 (V1/V2 (troncal)	30	57	S306A	V3 (punta)	1	1
N134A	V1	5	23	I307A	V3 (punta)	10	3000
N156A	C1 (V1/V2 (troncal)	280	1500	H308A	V3 (punta)	3	1
S158A	C1 (V1/V2 (troncal)	>2000	>2000	I309A	V3 (punta)	9	150
F159A	C1 (V1/V2 (troncal)	>2000	>2500	P313A	V3 (punta)	1	1
N160K	V2	>2000	>2500	R315A	V3 (punta)	1	1
T162A	V2	>2000	>2500	F317A	V3(punta)	3	1400
I165A	V2	1	1	Y318A	V3(punta)	2	1000
R166A	V2	2	1	T319A	V3 (punta)	1	1
D167A	V2	5	30	T320A	V3(punta)	2	1
K168A	V2	1	3	E322A	V3 (troncal)	2	3
K171A	V2	1	1	D325A	V3 (troncal)	1	1
E172A	V2	1	1	H330A	V3 (base)	1	1
Y173A	V2	1400	1000	N332A	V3 (base)	1	1
F176A	V2	>5000	>7000	Q337A	C3	1	1
Y177A	V2	1	5	N339A	C3	1	1
L179A	V2	1	3	K343A	C3	1	1
D180A	V2	1	4	R350A	C3	1	1
V181A	V2	200	250	N355A	C3	9	3
V182A	V2	1	3	S365A	C3	2	3
I184A	V2	1	1	N386A	C3	1	1
D185A	V2	1	1	T388A	C3	1	1
N188A	V2	3	3	N392A	V4	7	23
T190A	V2	2	4	W395A	V4	1	1
N197K	C2 (V1/V2 (troncal)	1	1	R419A	C4	3	3
T198A	C2 (V1/V2 (troncal)	2	1	I420A	C4	9	11
S199A	C2 (V1/V2 (troncal)	2	1	K421A	C4	1	1
T202A	C2 (V1/V2 (troncal)	1	1	Q422A	C4	9	5
F210A	C2	3	1	I423A	C4	40	14
I213A	C2	1	1	I424A	C4	10	9
N241A	C2	4	3	I439A	C4	2	3
N262A	C2	1	1	T450A	C4	1	1
N276A	C2	1	1	L452A	C4	1	1
N295A	C2	2	1	P470A	V5	1	1
T297A	V3 (base)	1	1				

[a] Número de aminoácido se basa en la secuencia de VIH-1_{HxB2}.

[b] Cuadros blancos indican que el aminoácido es idéntico entre 0 a 49% de todos los aislados de VIH, cuadros de color gris ligero indican que el aminoácido es idéntico entre 50-90% de todos los aislados de VIH, y cuadros de color gris oscuro indican que el aminoácido es idéntico entre 90-100% de todos los aislados de VIH. La identidad de aminoácido fue determinada en base a la alineación de secuencia de aislados de VIH-1 enumerados en la base de datos de secuencia VIH en http://hiv-gov/content/hiv-db/mainpage.html.

[c] C se refiere a dominios constantes y V se refiere a bucles variables.

[d] La actividad de neutralización se informa como aumento de fold en valor CI50 relativo a WT JR-CSF y fue calculada utilizando la ecuación (mutante CI50 / CI50 WT). Blanco: Sustitutos que tuvieron un efecto depreciable en la actividad de neutralización, gris más ligero: aumento de 4-9 fold CI50, gris oscuro: aumento de 10-100 fold CI50, gris más oscuro: aumento >100 fold CI50. Los experimentos fueron realizados en triplicado y los valores representan un promedio de al menos tres experimentos independientes.

Tabla 21. Mutaciones de alanina que disminuyen la actividad de neutralización PG9 y PG16.

Mutación[a,b]	Dominio gp120[c]	Incremento fold CI_{50} relativo al tipo silvestre[d]	
		PG9	PG16
V127A	C1 (V1/V2 troncal)	30	57
N134A	V1	5	23
N156A	C1 (V1/V2 troncal)	280	1500
S158A	C1 (V1/V2 troncal)	>2000	>2000
F159A	C1 (V1/V2 troncal)	>2000	>2500
N160K	V2	>2000	>2500
T162A	V2	>2000	>2500
D167A	V2	5	30
Y173A	V2	1400	1000
F176A	V2	>5000	>7000
V181A	V2	200	250
P299A	V3 (base)	200	1400
K305A	V3 (troncal)	50	2800
I307A	V3 (punta)	10	3000
I309A	V3 (punta)	9	150
F317A	V3 (punta)	3	1400
Y318A	V3 (punta)	2	1000
N392A	V4	7	23
I420A	C4	9	11
I423A	C4	40	14
I424A	C4	10	9

[a] La numeración de aminoácidos se basa en la secuencia de VIH-1_{HxB2}.

[b] Las casillas están clasificadas por color de la siguiente manera: blanco, el aminoácido es idéntico entre 0 y 49% de todas las cepas de VIH-1; gris claro, el aminoácido es idéntico entre 50 y 90% de las cepas; gris oscuro, el aminoácido es idéntico entre 90 y 100% de las cepas. La identidad de aminoácidos se determinó en base a la alineación de secuencia de las cepas de VIH-1 enumeradas en la base de datos de la secuencia de VIH en http://hiv-web.lanl.gov/content/hiv-db/mainpage.html.

[c] C se refiere a dominos constantes y V se refiere a bucles variables.

[d] La actividad de neutralización se informa como un incremento de fold en el valor CI_{50} relativo a WT JR-CSF y fue calculada utilizando la ecuación (CI_{50} mutante / CI_{50} WT). Las casillas están clasificadas por color de la siguiente manera: blanco, sustitutos que produjeron un efecto negativo en la actividad de neutralización; gris ligero, incremento en CI_{50} de 4 - 9 fold; gris medio, incremento en CI_{50} de 10 - 100 fold, gris oscuro, incremnto de CI_{50} de >100 fold. Los experimentos fueron realizados en triplicado y los valores representan un promedio de al menos tres experimentos independientes.

Ejemplo 18: Identificación de 14443 clones hermanos C16 (PG16)

Se identificaron 1443 clones hermanos C16 mediante cribado de la transfección clonal de genes de la región variable rescatados para la neutralización de JR-CSR. Por lo tanto, los anticuerpos que se identificaron como 1443 clones hermanos C16 (PG16) tienen los mismos perfiles de neutralización del VIH que el 1443 C16 (PG16) monoclonal humano. Además, las secuencias de ácido nucleico o de aminoácidos de los anticuerpos de clones hermanos son al menos 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 100% o cualquier punto porcentual intermedio, idéntico a los de 1443 C16 (PG16).

Tabla 22

1443 C16 mAbs hermanos	Clon de cadena gamma	Clon de cadena ligera	Concentración de anticuerpo (µg/ml)	Índice de neutralización JRCSF
1456 A12	1456_A12_G3_01_002	1456_A12_L2_01_023	0.006	0.90
		1456_A12_L2_01_036	0.012	0.82
		1456_A12_L2_01_040	0.016	2.79
	1456_A12_G3_01_004	1456_A12_L2_01_023	<0.005	1.00
		1456_A12_L2_01_036	<0.005	1.02
		1456_A12_L2_01_040	0.005	**6.95**
1469 M23	**1469_M23_G3_01_005**	**1469_M23_L2_01_001**	**2.624**	**215.74**
	1469_M23_G3_01_006		0.000	**10.05**
1480 I08	1480_I08_G3_01_012	**1480_I08_L2_01_005**	<0.005	**10.34**
	1480_I08_G3_01_016		**10**	**223.14**
	1480_I08_G3_01_021		<0.005	2.98
	1480_I08_G3_01_032		<0.005	**3.83**
	1480_I08_G3_01_037		34	1.36
	1480_I08_G3_01_055		<0.005	1.16
1489 I13	1489_I13_G3_01_003	**1489_I13_L2_01_007**	0.0000	2.02
	1489_I13_G3_01_004		0.0009	**22.86**
	1489_I13_G3_01_007		**1.455**	**139.35**
1503 H05	1503_H05_G1_01_001	**1503_H05_L2_01_021**	0.013	0.96
	1503_H05_G1_01_006		0.000	**3.75**
	1503_H05_G3_01_005		**1.108**	**91.41**
	1503_H05_G3_01_007		**0.567**	**155.54**

Nota que la región constante de los clones de cadena pesada 1456_A12 utilizados en transfección contiene un error generado durante el proceso de clonación que llevan a una falta de producción de IgG de longitud completa.

Ejemplo 19: 1443 C16 (PG16) Clones Hermanos de Anticuerpo y el Anticuerpo 1443 C16 (PG16) Muestran una Especificidad de Neutralización similar

Anticuerpos 1456 A12, 1503 H05, 1489 I13 y 1469 M23 se analizaron para determinar la actividad de neutralización contra varios pseudovirus que contienen mutaciones distintas que mapean el epítopo de reactividad de 1443 C16 (PG16) en gp120 en un ensayo estándar TZM-bl (Tabla 23). Al igual que 1443 C16 (PG16), que no se une o neutraliza JR-FL de tipo silvestre, sino que neutraliza JR-FL con la mutación E168K, todos los clones hermanos 1443 C16 (PG16) neutralizan JR-FL (E168K) con valores bajos de CI50. De manera similar, todos los clones hermanos 1443 C16 (PG16) no neutralizan los mutantes Y318A y los mutantes I309A de JR-CSF, donde la parte del epítopo de unión putativo se mapea en la punta V3.

Tabla 23. Especificidad de neutralización de 1443 clones hermanos C16 (PG16) como se muestra con mutaciones específicas en gp120.

mAb	CI50 (ug/ml)					
	JR-CSF	JR-CSF (Y318A)	JR-CSF (I309A)	JR-FL (E168K)	ADA	92RW020
1503 H05	0,001	>1,0	>1,0	0,002	0,003	0,020
1456 A12	0,001	>1,0	>1,0	0,003	0,005	0,050
1469 M23	0,002	>1,0	>1,0	0,005	0,005	0,050
1489 I13	0,002	>1,0	>1,0	0,005	0,008	0,030
1443 C16	0,001	>1,0	>1,0	0,006	0,004	0,090
1496 C09	0,006	0,001	0,001	0,020	0,200	0,100

Ejemplo 20: 1443 clones hermanos C16 (PG16) exhiben una amplitud y potencia de neutralización similares a 1443 C16 (PG16) para los virus Clado B y Clado C

Los anticuerpos 1456 A12, 1503 H05, 1489 I13 y 1469 M23 exhiben actividad de neutralización contra un panel de pseudovirus clado B y clado C con una amplitud similar a la de 1443 C16 (PG16) en un ensayo estándar TZM-bl (Tabla 24). La potencia de neutralización de cada clon hermano para cada pseudovirus es comparable a la de 1443 C16 (PG16). Cuando se determina el valor de CI50, el valor para el clon hermano está dentro de un rango de registro de 0,5 de 1443 C16 (PG16).

Tabla 24. Amplitud y potencia de neutralización de 1443 clones hermanos C16 (PG16).

Virus		CI50 (ug/ml)				
		1443 C16	1456 A12	1469 M23	1503 H05	1489 I13
Clado B	CAAN	6,37	10,61	17,72	13,46	24,87
	REJ04541	<0,01	<0,01	0,39	0,22	0,34
	THRO,18	2,19	2,08	7,01	4,12	7,41
	PVO,4	12,3	10,42	21,25	11,01	20,57
	TR0,11	3,61	3,05	7,52	4,30	10,94
	AC10	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Clado C	DU156	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	DU422	0,59	0,36	0,97	0,71	1,87
	Du172	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	ZM214	>25	>25	>25	>25	>25
	ZM233	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	CAP45	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	ZM249	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Control	MuLV	>25	>25	>25	>25	>25

Ejemplo 21: Resultados de detección primaria y confirmatoria para anticuerpos seleccionados aislados de cultivos de células B establecidos de donantes humanos.

La estrategia de detección utilizada en el aislamiento de los anticuerpos monoclonales PGT-121 (correspondiente a los clones 4838_L06 y 4873_E03), PGT-122 (correspondiente al clon 4877_D15), PGT-123 (correspondiente al clon 4858_P08), PGT-125 (correspondiente al clon 5123_A06), PGT-126 (correspondiente al clon 5141_B17), PGT-130 (correspondiente al clon 5147_N06), PGT-135 (correspondiente a los clones 5343_B08 y 5344_E16) y PGT-136 (correspondiente a los clones 5329_C19 y 5366_P21) es lo mismo que los mAbs PG9 y PG16, excepto que la neutralización funcional fue el único ensayo de detección primario utilizado (es decir, no se usó ELISA para detectar estos anticuerpos).

Además, la estrategia utilizada para identificar estos mAbs después del rescate de la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) difiere de los protocolos anteriores. Específicamente, además de realizar un paso de detección de neutralización primaria, se realizó un paso de detección confirmatoria para algunos de los resultados positivos identificados en el paso de detección primaria (Tablas 25-27). El paso de cribado confirmatorio se realizó utilizando el mismo ensayo que el paso de cribado primario. Después de la detección funcional, los lisados de cultivo de células B se sometieron a RT-PCR específica de la familia de genes variables, como se realizó previamente para identificar los mAb PG9 y PG16. Sin embargo, en lugar de clonar directamente en el vector de expresión de IgG1, los productos de PCR que representan las cadenas pesadas y ligeras rescatadas se sometieron a una secuenciación profunda, que también se conoce como "secuenciación de próxima generación", "secuenciación

454" o "secuenciación de pirosecuencia".

En el proceso de secuenciación profunda, se construyó una etiqueta de secuencia específica de la ubicación del pozo de células B en la segunda ronda de PCR para permitir la identificación del origen del pozo de células B de cada secuencia determinada en la posterior reacción de secuenciación agrupada. Se generó una o más secuencias de genes variables de consenso de cada pocillo de cultivo de células B mediante un algoritmo informático. Las secuencias consenso de un pozo de células B individuales se compararon luego entre todas las secuencias consenso generadas a partir de otros pozos de cultivo de células B. Se "agruparon" cadenas pesadas o secuencias de cadena ligera similares porque pueden derivarse mAb similares de la misma célula B precursora. Los genes variables seleccionados se clonaron luego en un vector de expresión de IgG1 para producir y purificar anticuerpos monoclonales. A diferencia de la estrategia de rescate anterior, la transfección policlonal no se realizó para detectar la actividad de neutralización para identificar genes variables potenciales del conjunto de productos de PCR antes de proceder a la transfección monoclonal.

La similitud entre los genes variables que estaban "agrupados" es evidente en la alineación de las alineaciones de secuencias de nucleótidos y aminoácidos (Tablas 28-31). Por ejemplo, los tres mAbs del donante 517, es decir, PGT-121, PGT-122 y PGT-123 están en el mismo grupo. El donante 196 proporcionó dos grupos de mAbs distantemente relacionados, con un grupo que incluye PGT-125 y PGT-126, y otro que incluye PGT-130. El donante 039 proporcionó dos grupos de mAbs distantemente relacionados, cada uno incluyendo PGT-135 o PGT-136.

Tabla 25.

Donante 517						
mAb ID	ID del pozo de cultivo de células B	Índice de neutralización primaria				Rango de índice de neutralización confirmatoria
		92BR020	94UG103	JRCSF	MGRM-C-26	MGRM-C-026
PGT-121	4838_L06	4,9	1,4	3,2	996,3	alto >50
	4873_E03	3,6	0,8	2,2 2,2	371,4	alto >50
N/A	4869_K15	3,9	1,5	2,1	103,9	alto >50
PGT-122	4877_D15	5,4	1,3	2,3	37,5	moderado 10-50
PGT-123	4858_P8	2,8	1,1	1,6	33,8	moderado 10-50
N/A	4834_C11	2,5	1,1	2,0	28,3	moderado 10-50

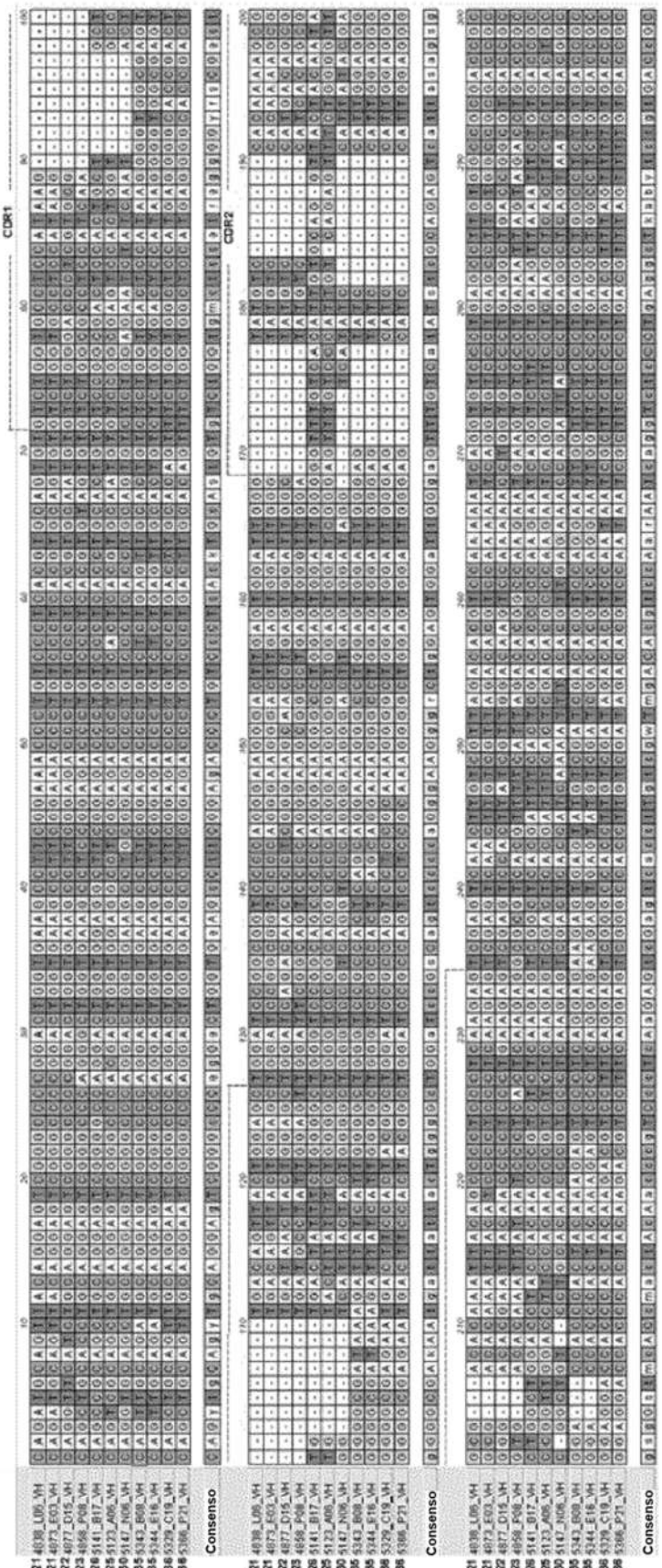
Tabla 26.

Donante 196									
mAb ID	ID del pozo de cultivo de células B	Índice de neutralización primaria			Neutralización confirmatoria		Índice de neutralización policlonal de transfectantes		
		92TH021	JRCSF	MGRM-C-26	Virus	Rango de índice	92TH021	JRCSF	MG RM-C-026
PGT-125	5123_A6	133,0	1727,6	511,5	JRCSF	alto >50	50,65	118,60	88,31
PGT-126	5141_B17	2,3	1410,1	653,9	JRCSF	alto >50	2,74	101,51	102,41
PGT-127	5145_B14	1,0	31,1	86,9	MGRM-C-026	alto >50	0,94	1,61	2,62
PGT-128	5114_A19	6,6	77,5	17,1	JRCSF	alto >50	10,02	136,49	32,19
PGT-130	5147_N6	538,2	19,3	3,0	92TH021	alto >50	4,20	1,24	1,05
PGT-131	5136_H1	354,0	6,2	1,2	92TH021	alto >50			
PGT-132	5113_D22	51,0	3,0	6,0	92TH021	alto >50			
PGT-133	5117_E22	42,5	3,6	3,4	92TH021	alto >50			

Tabla 27.

Donante 039						
mAb ID	ID del pozo de cultivo de células B	Índice de neutralización primaria			Índice de neutralización confirmatoria	
		93IN905	JRCSF	MGRM-C-26	Virus	Rango de índice
PGT-135	5343_B8	43,0	1,8	6,5	93IN905	moderado 10-50
PGT-137	5345_I1	3,3	1,1	11,3	MGRM-C-026	moderado 10-50
PGT-136	5366_P21	5,5	1,1	6,2	MGRM-C-026	mod bajo 5-10
	5329_C19	5,6	0,9	6,0	MGRM-C-026	mod bajo 5-10
PGT-135	5344_E16	2,3	1,5	3,6	MGRM-C-026	bajo 1,5-5

Tabla 28. Alineación de gen variable de cadena pesada para PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-125, PGT-126, PGT-130, PGT-135 y PGT-136,



135, y PGT-136

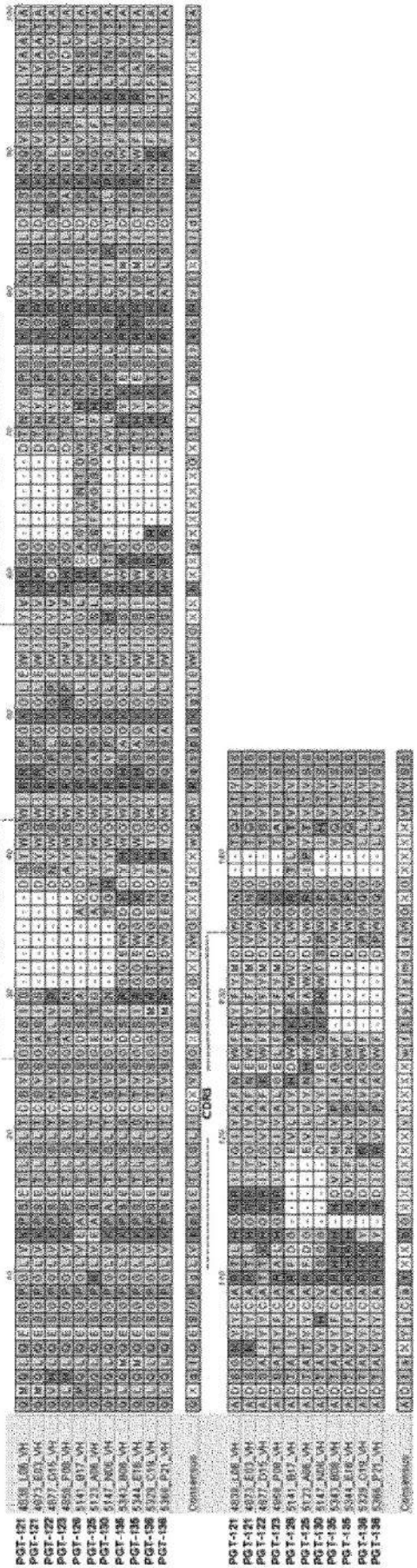


Tabla 28 (continuación...).

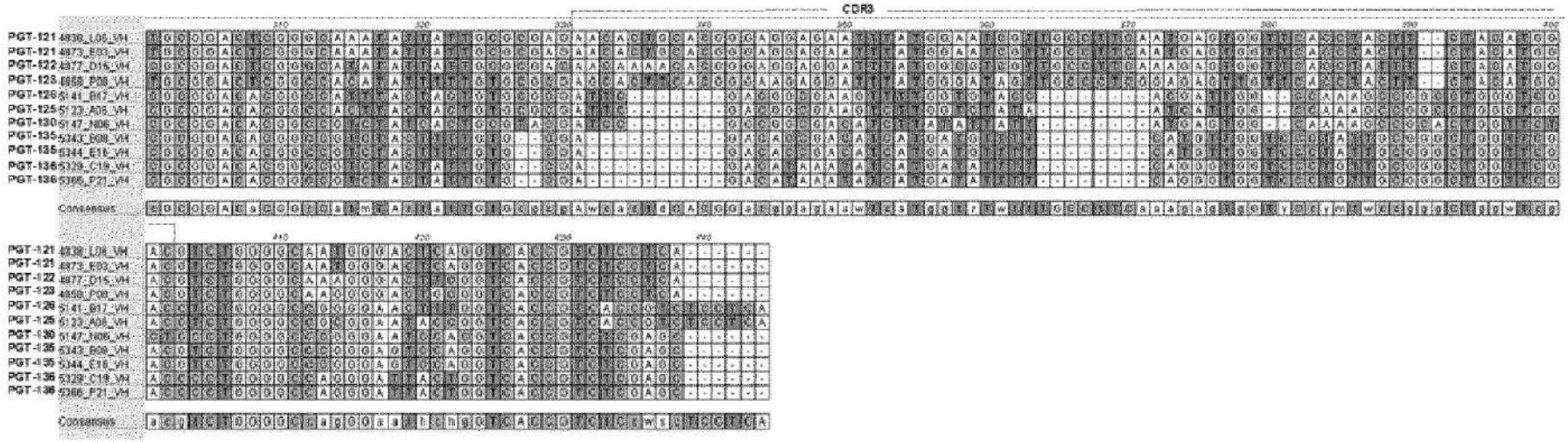


Tabla 29. Alineación de proteínas variable de cadeba pesada para PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-125, PGT-126, PGT-130, PGT-

ES 2 920 140 T3

Tabla 30. Alineación de gen variable de cadena ligera para PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-125, PGT-126, PGT-130, PGT-135 y PGT-136.

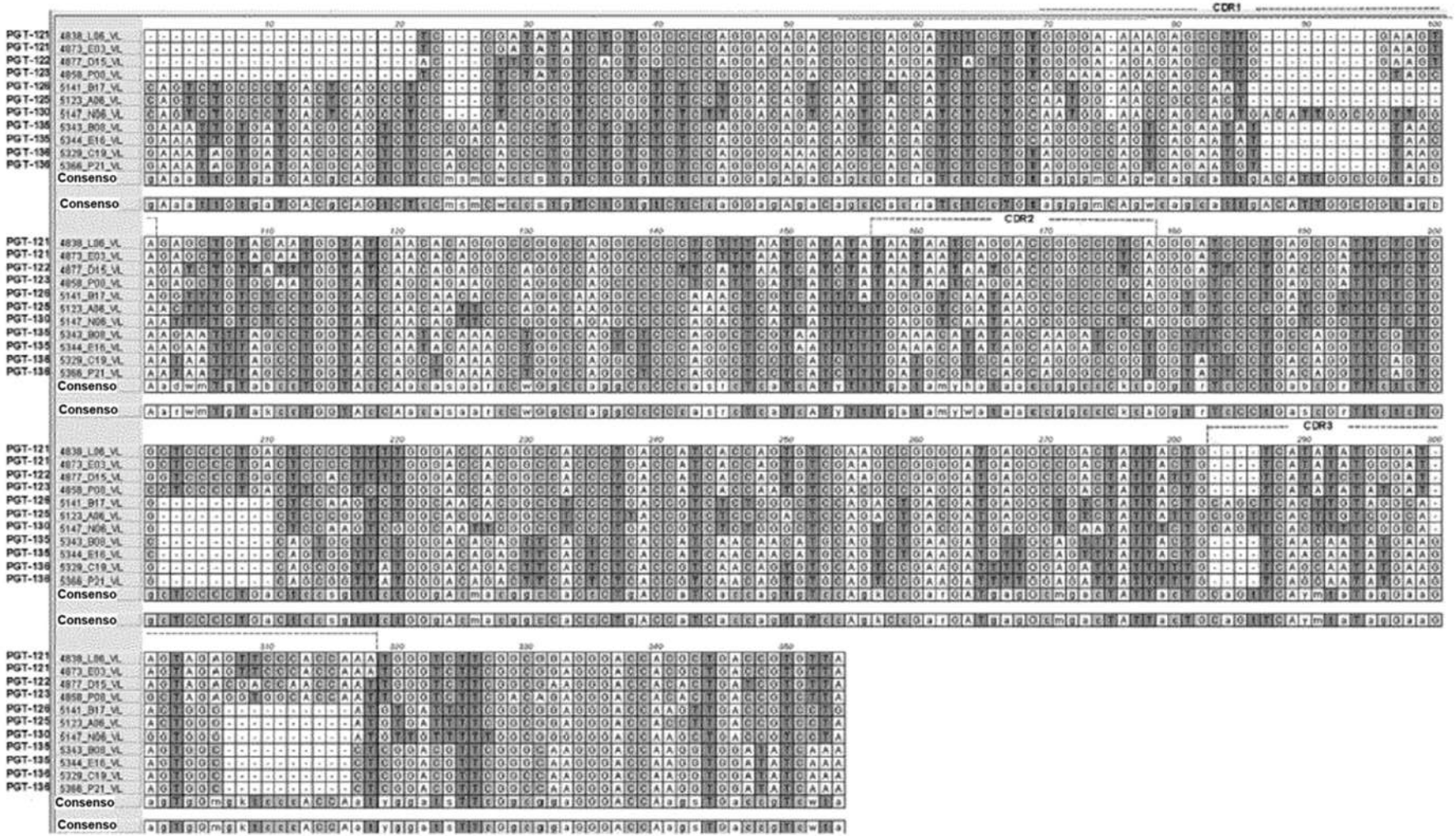


Tabla 31. Alineación de proteína variable de cadena ligera para PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-125, PGT-126, PGT-130, PGT-135 y PGT-136.

Ejemplo 22: Los valores de neutralización (CI_{50}, CI_{80}, CI_{90}, y CI_{95}) contra 23 virus VIH para anticuerpos seleccionados aislados de cultivos de células B establecidos a partir de donantes humanos.

La Tabla 32 muestra los perfiles de neutralización (valores CI_{50}) de los anticuerpos monoclonales PGT 121, PGT 122, PGT 123, PGT 125, PGT 126, PGT 130, PGT 135, PGT 136 y PG9 en un panel diverso de 23 virus VIH de diferentes clados (A, B, C, D, AE y AG). PGT 121, PGT 122, PGT 123, PGT 125, PGT 126, PGT 130, PGT 135 y PGT 136, todos neutralizan el virus en los clados A, B, C y D. Además, PGT 121, PGT 122 y PGT 123 también neutralizan virus en clado AG. PGT 125 neutraliza los clados A, B, C, D, AE, mientras que PGT 126 y PGT 130 neutralizan todos los clados, es decir, A, B, C, D, AE y AG.

La Tabla 33 muestra los valores CI_{50}, CI_{80}, CI_{90} e CI_{95} del anticuerpo monoclonal PGT 121 en el mismo panel de virus que se muestra en la Tabla 32. Los resultados que se muestran en esta tabla recapitulan los que se muestran en la Tabla 32 para el anticuerpo monoclonal PGT 121. Esta tabla demuestra además que el anticuerpo monoclonal PGT 121 neutraliza el virus VIH de los clados A, B, C y D fuertemente, como lo demuestran los bajos valores de CI_{95} mostrados para estos clados.

La Tabla 34 muestra los valores CI_{50}, CI_{80}, CI_{90} e CI_{95} del anticuerpo monoclonal PGT 122 en el mismo panel de virus que se muestra en la Tabla 32. Los resultados que se muestran en esta tabla recapitulan los que se muestran en la Tabla 32 para el PGT 122 anticuerpo monoclonal. Esta tabla demuestra además que el anticuerpo monoclonal PGT 122 neutraliza el virus del VIH de los clados A, B, C y D fuertemente, como lo demuestran los bajos valores de CI_{95} mostrados para estos clados.

La Tabla 35 muestra los valores CI_{50}, CI_{80}, CI_{90} e CI_{95} del anticuerpo monoclonal PGT 123 en el mismo panel de virus que se muestra en la Tabla 32. Los resultados que se muestran en esta tabla recapitulan los que se muestran en la Tabla 32 para el PGT 123 anticuerpo monoclonal. Esta tabla demuestra además que el anticuerpo monoclonal PGT 123 neutraliza el virus del VIH de los clados A, B, C y D fuertemente, como lo demuestran los bajos valores de CI_{95} mostrados para estos clados.

La Tabla 36 muestra los valores de CI_{50}, CI_{80}, CI_{90} e CI_{95} del anticuerpo monoclonal PGT 125 en el mismo panel de virus que se muestra en la Tabla 32. Los resultados que se muestran en esta tabla recapitulan los que se muestran en la Tabla 32 para el PGT 125 anticuerpo monoclonal. Esta tabla demuestra además que el anticuerpo monoclonal PGT 125 neutraliza el virus del VIH de los clados A, B, C, D y AE, como lo demuestran los bajos valores de CI_{95} mostrados para estos clados.

La Tabla 37 muestra los valores CI_{50}, CI_{80}, CI_{90} e CI_{95} del anticuerpo monoclonal PGT 126 en el mismo panel de virus que se muestra en la Tabla 32. Los resultados que se muestran en esta tabla recapitulan los que se muestran en la Tabla 32 para el PGT 126 anticuerpo monoclonal. Esta tabla demuestra además que el anticuerpo monoclonal PGT 126 neutraliza el virus del VIH de los clados A, B, C y D fuertemente, como lo demuestran los bajos valores de CI_{95} mostrados para estos clados.

La Tabla 38 muestra los valores CI_{50}, CI_{80}, CI_{90} e CI_{95} del anticuerpo monoclonal PGT 130 en el mismo panel de virus que se muestra en la Tabla 32. Los resultados que se muestran en esta tabla recapitulan los que se muestran en la Tabla 32 para el PGT 130 anticuerpo monoclonal. Esta tabla demuestra además que el anticuerpo monoclonal PGT 130 neutraliza el virus del VIH de los clados A, B, C y AE fuertemente, como lo demuestran los bajos valores de CI_{95} mostrados para estos clados.

La Tabla 39 muestra los valores CI_{50}, CI_{80}, CI_{90} e CI_{95} del anticuerpo monoclonal PGT 135 en el mismo panel de virus que se muestra en la Tabla 32. Los resultados que se muestran en esta tabla recapitulan los que se muestran en la Tabla 32 para el PGT 135 anticuerpo monoclonal. Esta tabla demuestra además que el anticuerpo monoclonal PGT 135 neutraliza el virus del VIH de los clados B, C y D fuertemente, como lo demuestran los bajos valores de CI_{95} mostrados para estos clados.

La Tabla 40 muestra los valores CI_{50}, CI_{80}, CI_{90} e CI_{95} del anticuerpo monoclonal PGT 136 en el mismo panel de virus que se muestra en la Tabla 32. Los resultados que se muestran en esta tabla recapitulan los que se muestran en la Tabla 32 para el PGT 136 anticuerpo monoclonal. Esta tabla demuestra además que el anticuerpo monoclonal PGT 136 neutraliza el virus del VIH de los clados C y D fuertemente, como lo demuestran los bajos valores de CI_{95} mostrados para estos clados.

La Tabla 41 muestra los valores CI_{50}, CI_{80}, CI_{90} e CI_{95} del anticuerpo monoclonal PG9 en el mismo panel de virus que se muestra en la Tabla 32. Los resultados que se muestran en esta tabla recapitulan los que se muestran en la Tabla 32 para el PG9 anticuerpo monoclonal Esta tabla demuestra además que el anticuerpo monoclonal PG9 neutraliza el virus del VIH de los clados A, B, C, D y AE, como lo demuestran los bajos valores de CI_{95} mostrados para estos clados.

Para las Tablas 32-41, se aplica el siguiente esquema de codificación de color con respecto a la concentración

del anticuerpo apropiado:

10 ng/ml
100 ng/ml
1000 ng/ml
1000-10,000 ng/ml
Negativo = >10

Tabla 32. Valores de neutralización de CI_{50} para PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-125, PGT-126, PGT-130, PGT-135 y PGT-136.

		CI50 (ug/mL)									CI50 (Recíproco de dilución)		
		Donante 517			Donante 196			Donante 039		Donante 064	Suero referencia		
Clado	Virus	PGT-121	PGT-122	PGT-123	PGT-125	PGT-126	PGT-130	PGT-135	PGT-136	PG9	Z23-6X	Z23	Z23
A	92RW020	0.0063	0.0072	0.0038	0.0028	0.0046	0.0140	0.1573	0.7383	0.1614	219	327	22
	93UG077	0.0459	0.1913	0.0303	0.0262	0.0256	>10*	>10	>10	>10	336	392	365
	94UG103	1.3778	1.4643	0.8461	0.0124	0.0091	0.6355	>10	>10	0.3098	179	238	235
	MGRM-A-010	2.6078	1.6836	0.4921	0.0055	0.0033	0.0054	>10	>10	0.0375	236	258	308
B	92BR020	0.0177	0.0337	0.0130	0.0214	0.0163	1.1242	0.1043	>10	>10	308	364	336
	APV13	0.3157	0.9923	0.2215	0.0128	0.0120	0.0345	0.5452	>10	>10	217	297	232
	APV17	0.0950	0.5220	0.1798	7.3065	0.5013	>10	>10	>10	>10	297	283	273
	APV6	0.0423	0.0851	0.0328	0.0359	0.0249	>10	>10	>10	0.2139	396	458	682
	JRFL	0.0276	0.0471	0.0283	0.0156	0.0140	0.0346	>10	>10	>10	533	608	612
	JRCSF	0.0343	0.0727	0.0423	0.0060	0.0061	0.0089	0.1131	>10	0.0048	425	401	472
	NL43	>10	>10	>10	>10	>10	>10	6.7910	>10	0.6871	3905	3823	3577
C	93IN905	0.0082	0.0138	0.0071	0.0137	0.0194	0.0182	0.0183	0.0135	0.0480	366	405	395
	MGRM-C-026	0.0034	0.0089	0.0031	0.0106	0.0076	0.0173	0.0123	0.0065	0.1130	426	299	298
	MGRM-C-027	0.0094	0.0388	0.0169	>10	1.1404	0.0052	>10	>10	2.4538	355	340	472
	MGRM-C-028	1.1929	2.0600	0.4433	5.7772	0.2827	>10	2.1608	>10	0.1211	168	145	195
D	92UG005	>10	>10	2.4924	>10	0.0181	0.4741	>10	>10	>10	350	361	379
	92UG024	>10	>10	>10	>10	>10	>10	0.0139	0.0915	1.9142	343	338	433
	MGRM-D-001	0.7442	0.8673	0.2154	2.3116	0.0639	>10	>10	>10	>10	<100	114	150
	MGRM-D-018	0.0086	0.0115	0.0047	0.0382	0.0093	0.0378	0.0433	>10	0.0444	414	367	329
AE	92TH021	>10	>10	>10	0.0066	0.1147	0.0082	>10	>10	0.1026	287	290	304

	CMU02	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	**309**	**308**	**277**
AG	**MGRM-AG-005**	**1.1719**	>10	**0.1036**	**>10**	**1.3488**	**0.9466**	>10	>10	>10	**134**	**197**	**209**
	aMLV	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	<100	<100	<100

Tabla 33. Valores de neutralización para PGT-121

Neutralización por PGT-121 (ug/ml)

Clado	Virus	CI50	CI80	CI90	CI95	General
A	92RW020	0.0063	0.0188	0.0361	0.0671	P
	93UG077	0.0459	0.1716	0.3691	0.7402	P
	94UG103	1.3778	8.8543	>10.0000	>10.0000	P
	MGRM-A-010	2.6078	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
B	92BR020	0.0177	0.0532	0.1011	0.1828	P
	APV13	0.3157	1.3067	2.7989	5.1522	P
	APV17	0.0950	0.3707	0.7991	1.5541	P
	APV6	0.0423	0.1447	0.2960	0.5688	P
	JRFL	0.0276	0.0806	0.1506	0.2674	P
	JRCSF	0.0343	0.1119	0.2226	0.4169	P
	NL43	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
C	93IN905	0.0082	0.0302	0.0645	0.1298	P
	MGRM-C-026	0.0034	0.0140	0.0320	0.0687	P
	MGRM-C-027	0.0094	0.0829	0.3739	3.1434	P
	MGRM-C-028	1.1929	4.9098	>10.0000	>10.0000	P
	92UG005	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	92UG024	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	MGRM-D-001	0.7442	3.2881	6.2560	9.3894	P
	MGRM-D-018	0.0086	0.0231	0.0414	0.0715	P
AE	92TH021	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	CMU02	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
AG	MGRM-AG-005	1.1719	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
	aMLV	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N

Tabla 34. Valores de neutralización para PGT-122

Neutralización por PGT-122 (ug/ml)

Clado	Virus	CI50	CI80	CI90	CI95	General
A	92RW020	0.0072	0.0407	0.1127	0.2891	P
	93UG077	0.1913	0.9312	2.0994	3.8823	P
	94UG103	1.4643	6.5793	>10.0000	>10.0000	P
	MGRM-A-010	1.6836	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
B	92BR020	0.0337	0.0929	0.1680	0.2895	P
	APV13	0.9923	4.1434	8.6010	>10.0000	P
	APV17	0.5220	1.7580	3.5831	6.9228	P

	APV6	0.0851	0.3508	0.7787	1.5492	P
	JRFL	0.0471	0.1655	0.3422	0.6590	P
	JRCSF	0.0727	0.2455	0.4945	0.9261	P
	NL43	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
C	93IN905	0.0138	0.0505	0.1080	0.2172	P
	MGRM-C-026	0.0089	0.0370	0.0849	0.1811	P
	MGRM-C-027	0.0388	0.4995	>10.0000	>10.0000	P
	MGRM-C-028	2.0600	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
D	92UG005	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	92UG024	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	MGRM-D-001	0.8673	4.4756	>10.0000	>10.0000	P
	MGRM-D-018	0.0115	0.0350	0.0674	0.1247	P
AE	92TH021	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	CMU02	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
AG	MGRM-AG-005	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	aMLV	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N

Tabla 35. Valores de neutralización para PGT-123

		Neutralización por PGT-123 (ug/ml)				
Clado	Virus	CI50	CI80	CI90	CI95	General
A	92RW020	0.0038	0.0106	0.0194	0.0343	P
	93UG077	0.0303	0.1433	0.3504	0.7798	P
	94UG103	0.8461	3.2922	8.5552	>10.0000	P
	MGRM-A-010	0.4921	2.7917	6.4406	>10.0000	P
B	92BR020	0.0130	0.0390	0.0741	0.1339	P
	APV13	0.2215	0.8787	1.8718	3.5039	P
	APV17	0.1798	0.5389	1.0082	1.7530	P
	APV6	0.0328	0.1447	0.3394	0.7264	P
	JRFL	0.0283	0.0904	0.1782	0.3318	P
	JRCSF	0.0423	0.1428	0.2890	0.5467	P
	NL43	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
C	93IN905	0.0071	0.0281	0.0625	0.1306	P
	MGRM-C-026	0.0031	0.0094	0.0183	0.0338	P
	MGRM-C-027	0.0169	0.1495	>10.0000	>10.0000	P
	MGRM-C-028	0.4433	2.8001	7.1057	>10.0000	P
D	92UG005	2.4924	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
	92UG024	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	MGRM-D-001	0.2154	0.6779	1.3056	2.3279	P
	MGRM-D-018	0.0047	0.0175	0.0381	0.0791	P
AE	92TH021	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	CMU02	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
AG	MGRM-AG-005	0.1036	1.2780	6.3844	>10.0000	P
	aMLV	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N

Tabla 36. Valores de neutralización para PGT-125.

Neutralización por PGT-125 (ug/ml)

Clado	Virus	CI50	CI80	CI90	CI95	General
A	92RW020	0.0028	0.0110	0.0248	0.0526	P
	93UG077	0.0262	0.0926	0.2057	0.4866	P
	94UG103	0.0124	0.0373	0.0710	0.1287	P
	MGRM-A-010	0.0055	0.0240	0.0575	0.1313	P
B	92BR020	0.0214	0.0738	0.1557	0.3228	P
	APV13	0.0128	0.0414	0.0821	0.1543	P
	APV17	7.3065	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
	APV6	0.0359	0.1330	0.2885	0.5974	P
	JRFL	0.0156	0.0462	0.0873	0.1571	P
	JRCSF	0.0060	0.0196	0.0392	0.0741	P
	NL43	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
C	93IN905	0.0137	0.0494	0.1056	0.2165	P
	MGRM-C-026	0.0106	0.0350	0.0705	0.1342	P
	MGRM-C-027	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	MGRM-C-028	5.7772	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
D	92UG005	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	92UG024	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	MGRM-D-001	2.3116	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
	MGRM-D-018	0.0382	0.1440	0.3389	0.8924	P
AE	92TH021	0.0066	0.0292	0.0701	0.1572	P
	CMU02	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
AG	MGRM-AG-005	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	aMLV	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N

Tabla 37. Valores de neutralización para PGT-126.

Neutralización por PGT-126 (ug/ml)

Clado	Virus	CI50	CI80	CI90	CI95	General
A	92RW020	0.0046	0.0168	0.0359	0.0728	P
	93UG077	0.0256	0.1015	0.2385	0.5771	P
	94UG103	0.0091	0.0316	0.0655	0.1280	P
	MGRM-A-010	0.0033	0.0137	0.0316	0.0687	P
B	92BR020	0.0163	0.0457	0.0846	0.1521	P
	APV13	0.0120	0.0411	0.0840	0.1621	P
	APV17	0.5013	4.4290	>10.0000	>10.0000	P
	APV6	0.0249	0.0681	0.1230	0.2134	P
	JRFL	0.0140	0.0454	0.0900	0.1688	P
	JRCSF	0.0061	0.0180	0.0339	0.0608	P

	NL43	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
C	93IN905	0.0194	0.0676	0.1404	0.2751	P
	MGRM-C-026	0.0076	0.0345	0.0831	0.1849	P
	MGRM-C-027	1.1404	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
	MGRM-C-028	0.2827	2.6247	>10.0000	>10.0000	P
D	92UG005	0.0181	0.1455	0.5529	2.4508	P
	92UG024	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	MGRM-D-001	0.0639	0.3334	0.8321	1.7951	P
	MGRM-D-018	0.0093	0.0391	0.0918	0.2053	P
AE	92TH021	0.1147	1.6162	6.9070	>10.0000	P
	CMU02	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
AG	MGRM-AG-005	1.3488	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
	aMLV	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N

Tabla 38. Valores de neutralización para PGT-130.

Neutralización por PGT-130 (ug/ml)

Clado	Virus	CI50	CI80	CI90	CI95	General
A	92RW020	0.0140	0.5079	3.6823	>10.0000	P
	93UG077	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	94UG103	0.6355	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
	MGRM-A-010	0.0054	0.0251	0.0643	0.1642	P
B	92BR020	1.1242	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
	APV13	0.0345	0.5731	2.8823	>10.0000	P
	APV17	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	APV6	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	JRFL	0.0346	0.7510	5.7157	>10.0000	P
	JRCSF	0.0089	0.0317	0.0669	0.1341	P
	NL43	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
C	93IN905	0.0182	0.2716	1.3069	5.4770	P
	MGRM-C-026	0.0173	0.2629	1.3244	6.1260	P
	MGRM-C-027	0.0052	0.0318	0.1061	0.4638	P
	MGRM-C-028	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
D	92UG005	0.4741	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
	92UG024	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	MGRM-D-001	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	MGRM-D-018	0.0378	0.2892	2.3096	>10.0000	P
AE	92TH021	0.0082	0.0261	0.0513	0.0963	P
	CMU02	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
AG	MGRM-AG-005	0.9466	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
	aMLV	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N

Tabla 39. Valores de neutralización para PGT-135.

Neutralización por PGT-135 (ug/ml)

Clado	Virus	CI50	CI80	CI90	CI95	General
A	92RW020	0.1573	3.4582	>10.0000	>10.0000	P
	93UG077	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	94UG103	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	MGRM-A-010	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
B	92BR020	0.1043	0.2526	0.4298	0.7203	P
	APV13	0.5452	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
	APV17	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	APV6	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	JRFL	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	JRCSF	0.1131	0.5033	1.4664	8.2996	P
	NL43	6.7910	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
C	93IN905	0.0183	0.0648	0.1356	0.2677	P
	MGRM-C-026	0.0123	0.0562	0.1390	0.3312	P
	MGRM-C-027	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	MGRM-C-028	2.1608	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
D	92UG005	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	92UG024	0.0139	0.0540	0.1220	0.2673	P
	MGRM-D-001	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	MGRM-D-018	0.0433	0.1999	>10.0000	>10.0000	P
AE	92TH021	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	CMU02	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
AG	MGRM-AG-005	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	aMLV	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N

Tabla 40. Valores de neutralización para PGT-136.

Neutralización por PGT-136 (ug/ml)

Clado	Virus	CI50	CI80	CI90	CI95	General
A	92RW020	0.7383	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
	93UG077	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	94UG103	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	MGRM-A-010	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
B	92BR020	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	APV13	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	APV17	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	APV6	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	JRFL	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	JRCSF	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	NL43	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
C	93IN905	0.0135	0.0623	0.1562	0.3791	P

	MGRM-C-026	0.0065	0.0285	0.0687	0.1590	P
	MGRM-C-027	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	MGRM-C-028	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
D	92UG005	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	92UG024	0.0915	0.6193	1.9558	5.9700	P
	MGRM-D-001	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	MGRM-D-018	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
AE	92TH021	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	CMU02	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
AG	MGRM-AG-005	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	aMLV	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N

Tabla 41. Valores de neutralización para PG9.

Neutralización por PG9 (ug/ml)

Clado	Virus	CI50	CI80	CI90	CI95	General
A	92RW020	0.1614	1.0383	3.4024	>10.0000	P
	93UG077	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	94UG103	0.3098	1.9524	5.5354	>10.0000	P
	MGRM-A-010	0.0375	0.1215	0.2418	0.4561	P
B	92BR020	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	APV13	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	APV17	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	APV6	0.2139	1.1316	3.2130	9.6532	P
	JRFL	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	JRCSF	0.0048	0.0181	0.0391	0.0798	P
	NL43	0.6871	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
C	93IN905	0.0480	0.3077	0.9807	3.3063	P
	MGRM-C-026	0.1130	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
	MGRM-C-027	2.4538	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
	MGRM-C-028	0.1211	0.6455	1.6522	3.7075	P
D	92UG005	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	92UG024	1.9142	>10.0000	>10.0000	>10.0000	P
	MGRM-D-001	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	MGRM-D-018	0.0444	0.1805	0.4300	1.0466	P
AE	92TH021	0.1026	0.4475	1.0694	2.4256	P
	CMU02	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
AG	MGRM-AG-005	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N
	aMLV	>10.0000	>10.0000	>10.0000	>10.0000	N

Ejemplo 23: Uso de cadenas pesadas y ligeras para anticuerpos seleccionados aislados de cultivos de células B establecidos a partir de donantes humanos.

Anticuerpos monoclonales PGT-121 (correspondientes a los clones 4838_L06 y 4873_E03), PGT-122 (correspondientes al clon 4877_D15), PGT-123 (correspondientes al clon 4858_P08), PGT-125 (correspondientes al clon 5123_A06), PGT- 126 (correspondientes al clon 5141_B17), PGT-130 (correspondientes al clon 5147_N06), PGT-135 (correspondientes a los clones 5343_B08 y 5344_E16) y PGT-136 (correspondientes a los clones 5329_C19 y 5366_P21) se derivan de genes de la línea germinal relacionados.

La similitud de los genes variables es evidente en función del uso de genes (tablas 42 y 43). Aunque los alelos exactos del gen utilizados pueden no ser definitivos, los alelos que probablemente se utilizan tienen el porcentaje de identidad con el gen de la línea germinal anotado.

Tabla 42. Uso de genes de cadena germinal de cadena pesada para PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-125, PGT-126, PGT-130, PGT-135 y PGT-136.

Clon mAb	Alelo del gen V de la línea germinal	Identidad al gen V	Línea germinal J- gen alelo	Identidad al gen J	Cadena pesada CDR3
PGT-121	IGHV4-59*01 o IGHV4-59*07	80,35% (229/285 nt)	IGHJ6*03	82,26% (51/62 nt)	TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 143)
	IGHV4-59*02 o IGHV4-59*03 o IGHV4-61*08	80,00% (228/285 nt)			
PGT-122	IGHV4-61*08	80,35% (229/285 nt)	IGHJ6*03	83,87% (52/62 nt)	TKHGRRIYGVVAFKEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 262)
	IGHV4-59*02	(228/285 nt) 80,00%			
	IGHV 4-59*01	79,65% (227/285 nt)			
PGT-123	IGHV4-59*03	77,54% (221/285 nt)	IGHJ6*03	83,87% (52/62 nt)	ALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDV (SEQ ID NO: 171)
	IGHV 4-59*01	77,19% (220/285 nt)			
	IGHV4-59*02 o IGHV4-59*07 o IGHV4-61*08	76,84% (219/285 nt)			
PGT-125	IGHV4-b*02	80,21% (231/288 nt)	IGHJ5*02	(34/51 nt) 66,67%	FDGEVLVYNHWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 187)
	IGHV4-b*01	79,86% (230/288 nt)	IGHJ5*01	(33/51 nt) 64,71%	
	IGHV4-39*07	79,38% (231/291 nt)	IGHJ4*03	(30/48 nt) 62,50%	
PGT-126	IGHV4-b*02	82,29% (237/288 nt)	IGHJ5*02	(37/51 nt) 72,55%	FDGEVLVYHDWPKPAWVDL (SEQ ID NO: 203)
	IGHV4-39*07	81,79% (238/291 nt)	IGHJ5*01	(35/51 nt) 68,63%	
	IGHV4-b*01	81,94% (236/288 nt)	IGHJ4*03	(31/48 nt) 64,58%	
PGT-130	IGHV4-39*07	79,38% (231/291 nt)	IGHJ5*02	(37/51 nt) 72,55%	SGGDILYYYEWQKPHWFSP (SEQ ID NO: 219)
	IGHV4-59*04	80,00% (228/285 nt)	IGHJ5*01	(35/51 nt) 68,63%	
PGT-135	IGHV4-39*07	82,46% (235/285 nt)	IGHJ5*02	(37/51 nt) 72,55%	HRHHDVFMLVPIAGWFDV (SEQ ID NO: 235)
	IGHV4-39*03	82,04% (233/284 nt)	IGHJ5*01	(36/51 nt) 70,59%	
PGT-136	IGHV4-39*07	83,86% (239/285 nt)	IGHJ5*02	(40/51 nt) 78,43%	HKYHDIFRVVPVAGWFDP (SEQ ID NO: 252)
	IGHV4-39*03	83,45% (237/284 nt)	IGHJ5*01	(38/51 nt) 74,51%	

Tabla 43. Uso del gen de la línea germinal de la cadena ligera para PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-125, PGT-126, PGT-130, PGT-135 y PGT-136.

Clon mAb	Alelo del gen V de la línea germinal	Identidad al gen V	Germline J- gen alelo	Identidad al gen J	Cadena ligera CDR3
PGT- 121	IGLV3-21*01 o IGLV3-21*02 o IGLV3-21*03	81,01% (209/258 nt)	IGLJ3*02	(32/37 nt) 86,49%	HIWDSRVPTKW V (SEQ ID NO: 152)
PGT- 122	IGLV3-21*02	82,56% (213/258 nt)	IGLJ3*02	(30/37 nt)	HIWDSRRPTNW V (SEQ ID NO: 164)
	IGLV3-21*01 o IGLV3-21*03	82,17% (212/258 nt)			
PGT- 123	IGLV3-21*01 o IGLV3-21*02 o IGLV3-21*03	76,74% (198/258 nt)	IGLJ3*02	(31/37 nt) 83,78%	HIYDARGGTNW V (SEQ ID NO: 180)
PGT- 125	IGLV2-8*01	84,62% (231/273 nt)	IGLJ2 * 01 o IGLJ3*01	86,49% (32/37 nt)	GSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 196)
	IGLV2-8*02	84,25% (230/273 nt)			
PGT- 126	IGLV2-8*01	91,21% (249/273 nt)	IGLJ2 * 01 o IGLJ3*01	89,19% (33/37 nt)	SSLVGNWDVI (SEQ ID NO: 212)
	IGLV2-8*02	90,84% (248/273 nt)			
PGT- 130	IGLV2-8*01	88,19% (254/288 nt)	IGLJ2 * 01 o IGLJ3*01	89,19% (33/37 nt)	SSLFGRWDVV (SEQ ID NO: 228)
	IGLV2-8*02	87,85% (253/288 nt)			
PGT- 135	IGKV3-15*01	82,44% (230/279 nt)	IGKJ1*01	94,44% (34/36 nt)	QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245)
	IGKV3D-15*01	82,08% (229/279 nt)			
PGT- 136	IGKV3-15*01	86,38% (241/279 nt)	IGKJ1*01	97,22% (35/36 nt)	QQYEEWPRT (SEQ ID NO: 245)
	IGKV3D-15*01	86,02% (240/279 nt)			

Ejemplo 24: Uso de cadenas pesadas y ligeras para anticuerpos seleccionados aislados de cultivos de células B establecidos a partir de donantes humanos.

Los anticuerpos monoclonales PGT-141 (correspondientes a los clones 4964_G22 y 4993_K13), PGT-142 (correspondientes al clon 4995_E20), PGT-143 (correspondientes al clon 4980_N08) y PGT-144 (correspondientes al clon 4970_K22) se derivan de genes de línea germinal relacionados.

La similitud de los genes variables es evidente en función del uso de genes (tablas 44 y 45). Aunque los alelos genéticos exactos utilizados pueden no ser definitivos, los alelos que probablemente se utilizan tienen el porcentaje de identidad con el gen de la línea germinal anotado.

Tabla 44: Uso de genes de cadena germinal de cadena pesada para PGT-141, PGT-142, PGT-143 y PGT-144.

mAb Clone	Alelo del gen V de la línea germinal	Identidad al gen V	Alelo del gen J de la línea germinal	Identidad al gen J	Cadena pesada CDR3
PGT-141 (4964_G22; 4993_K13)	IGHV1-8*01	84,03% (242/288 nt)	IGHJ6*02	74,19% (46/62 nt)	**GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEW NDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279)**
	IGHV1-2*02 o IGHV1-2*04	81,60% (235/288 nt)	IGHJ6*01 o IGHJ6*03 o IGHJ6*04	72,58% (45/62 nt)	
PGT-142 (4995_E20)	IGHV1-8*01	83,68% (241/288 nt)	IGHJ6*02	74,19% (46/62 nt)	**GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEW NDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279)**
	IGHV1-2*02 o IGHV1-2*04	81,60% (235/288 nt)	IGHJ6*01 o IGHJ6*03 o IGHJ6*04	72,58% (45/62 nt)	
PGT-143 (4980_N08)	IGHV1-8*01	84,03% (242/288 nt)	IGHJ6*02	74,19% (46/62 nt)	**GSKHRLRDYVLYDDYGLINYQEW NDYLEFLDV (SEQ ID NO: 279)**
	IGHV1-2*02 o IGHV1-2*04	81,60% (235/288 nt)	IGHJ6*01 o IGHJ6*03 o IGHJ6*04	72,58% (45/62 nt)	
PGT-144 (4970_K22)	IGHV1-8*01	83,33% (240/288 nt)	IGHJ6*02 o IGHJ6*01	74,19% (46/62 nt)	**GSKHRLRDYVLYDDYGLINQQEW NDYLEFLDV (SEQ ID NO: 308)**
	IGHV1-2*02 o IGHV1-2*04	80,90% (233/288 nt)	IGHJ6*03 o IGHJ6*04	72,58% (45/62 nt)	

Tabla 45. Uso del gen de la línea germinal de la cadena ligera para PGT-141, PGT-142, PGT-143 y PGT-144.

Clon mAb	Línea germinal V-gen alelo	Identidad al gen V	Alelo del gen Línea germinal J	Identidad al gen J	Cadena ligera CDR3
PGT-141 (4964_G22; 4993_K13)	IGKV2-28*01 o IGKV2D-28*01	86,05% (253/294 nt)	IGKJ1*01	(33/37 nt) 89,19%	MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288)
PGT-142 (4995_E20)	IGKV2-28*01 o IGKV2D-28*01	86,05% (253/294 nt)	IGKJ1*01	(33/37 nt) 89,19%	MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288)
PGT-143 (4980_N08)	IGKV2-28*01 o IGKV2D-28*01	86,05% (253/294 nt)	IGKJ1*01	(33/37 nt) 89,19%	MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288)
PGT-144 (4970_K22)	IGKV2-28*01 o IGKV2D-28*01	86,73% (255/294 nt)	IGKJ1*01	(32/37 nt) 86,49%	MQGLNRPWT (SEQ ID NO: 288)

Ejemplo 25: Alineaciones de cadena pesada y ligera para anticuerpos seleccionados (PGT-141, PGT-142, PGT-143 y PGT-144).

Se proporcionan alineaciones de los genes (secuencias de ácido nucleico) y proteínas (secuencia de aminoácidos) para regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras de los anticuerpos PGT-141, PGT-142, PGT-143 y PGT-144 en los cuadros 46-49.

Además, los árboles de relación de genes que representan la relación entre las cadenas pesadas o ligeras de estos anticuerpos entre sí se proporcionan en las Figuras 25 y 26, respectivamente.

Tabla 46: Alineación de gen variable de cadena pesada para PGT-141, PGT-142, PGT-143 y PGT-144.

Tabla 47: Alineación de gen variable de cadena pesada para PGT-141, PGT-142, PGT-143 y PGT-144.

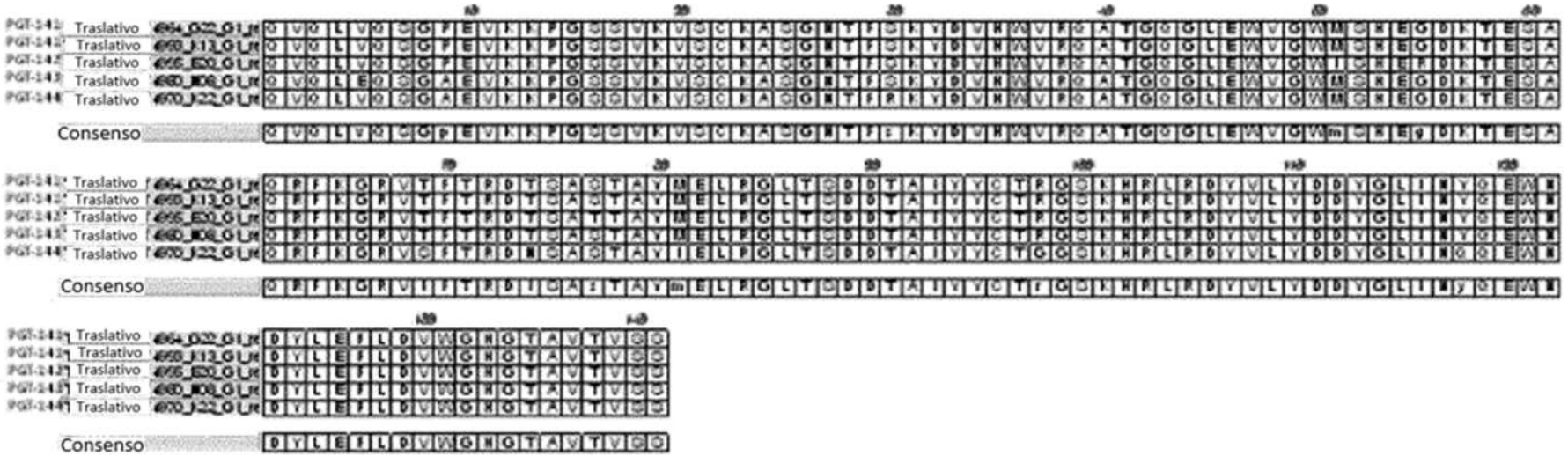
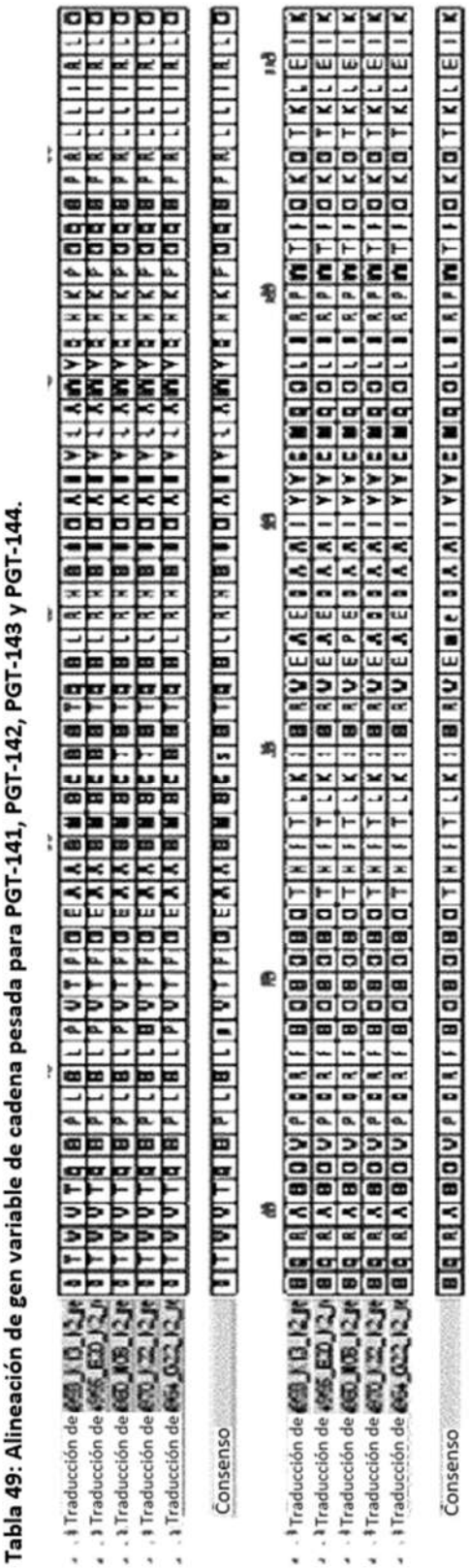


Tabla 48: Alineación de gen variable de cadena ligera para PGT-141, PGT-142, PGT-143 y PGT-144.

ES 2 920 140 T3

Tabla 49: Alineación de gen variable de cadena pesada para PGT-141, PGT-142, PGT-143 y PGT-144.



Ejemplo 26: El cribado funcional de alto rendimiento de las células B activadas de 4 neutralizadores de élite africana produce un panel de nuevos anticuerpos ampliamente neutralizantes

Los anticuerpos PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-125, PGT-126, PGT-130, PGT-135, PGT-136, PGT-141,

PGT- 142, PGT-143 y PGT-144 se generaron según el I-STAR™ Human bNAb (Anticuerpo ampliamente neutralizante) Plataforma de descubrimiento representada en la Figura 28. El proceso de aislamiento implica la identificación de múltiples impactos neutralizantes de las células IgG^+ Memoria B (como se muestra en la Figura 29). Una vez que se genera el anticuerpo monoclonal recombinante, se confirma la capacidad neutralizante del anticuerpo monoclonal. Como consecuencia de estos métodos, los anticuerpos recombinantes de la aplicación están altamente relacionados (como se muestra en los Ejemplos 21-24). Además, estos métodos identifican grupos de secuencias relacionadas con una mayor actividad de neutralización. Además, los anticuerpos de la aplicación se unen a regiones altamente conservadas del pico viral del VIH (Figuras 30 y 31).

Trece nuevos anticuerpos monoclonales se aislaron de 4 neutralizadores de élite del Protocolo G. La Tabla 50 proporciona información sobre las características de cada anticuerpo.

El mapeo preliminar indica que los anticuerpos de los donantes 17, 36 y 39 proporcionados en la Tabla 50 definen una colección de epítopos superpuestos y altamente conservados en la espiga viral. La evidencia de la naturaleza superpuesta de estos epítopos es proporcionada, por ejemplo, por los resultados de los estudios de competencia (Tabla 54). Como ejemplo, PGT-121 y PGT- 125 demuestran una fuerte competencia para unirse a los epítopos que se superponen espacialmente.

Tabla 50

Donante	Racimo	Mabs	HCDR3 Longitud	Identidad al gen V
17	nº 1	3 (PGT-121-3)	24	77-80%
36	nº 1	2 (PGT-125-6)	19	79-82%
	nº 2	2 (PGT-130-1)	19	80%
39	nº 1	1 (PGT-135)	18	82%
	nº 2	1 (PGT-136)	18	83%
84	nº 1	4 (PGT-141-4)	32	83-84%

Tabla 51: Protocolo IAVI G: Puntuación de neutralizantes de élite ≥2,5

			Clado A	Clado B		Clado C		CRF01_AE
Rango	Puntu-ación	País	94UG103	92BR020	JRCSF	IAVIC22	93IN905	92TH021
1	3.67	Costa de Marfil	900	900	2700	2700	2700	2700
2	3	Zambia	300	300	2700	300	2700	2700
5	2.83	Costa de Marfil	300	300	900	300	2700	2700
5	2.83	Costa de Marfil	300	900	2700	900	2700	100
5	2.83	Kenia	300	900	900	900	2700	300
5	2.83	Sudáfrica	300	900	900	2700	2700	100
5	2.83	Ruanda	300	2700	900	2700	2700	<100
8	2.69	Zambia	345	345	1190	1190	1190	345
10	2.67	Reino Unido	300	900	900	2700	900	100
10	2.67	Zambia	900	900	900	300	2700	100
10	2.67	Uganda	900	900	900	2700	900	<100
15	2.5	Costa de Marfil	300	900	300	900	900	300
15	2.5	Sudáfrica	100	300	300	2700	900	900
15	2.5	Sudáfrica	300	300	300	2700	2700	100
15	2.5	Reino Unido	300	900	300	900	900	300
15	2.5	Sudáfrica	2700	100	300	2700	2700	<100
15	2.5	Uganda	900	900	900	900	900	<100
15	2.5	Zambia	300	<100	900	300	2700	2700

La Tabla 52 proporciona valores cuantitativos para la actividad neutralizante de cada anticuerpo monoclonal aislado de los 4 neutralizadores de élite de protocolo G.

Tabla 52

	CI50 (ug/mL)												
		Donante 17			Donante 36			Donante 39		Donante 84			
	PG9	PGT121	PGT122	PGT123	PGT125	PGT126	PGT130	PGT135	PGT136	PGT141	PGT142	PGT143	PGT144
92BR020	>10	0.0177	0.0337	0.0130	0.0214	0.0163	1.1242	0.1043	>10	>10	>10	>10	>10
92RW020	0.1614	0.0063	0.0072	0.0038	0.0028	0.0046	0.0140	0.1573	0.7383	>10	>10	>10	>10
92TH021	0.1026	>10	>10	>10	0.0066	0.1147	0.0082	>10	>10	0.0019	0.0022	0.0028	0.0934
92UG005	>10	>10	>10	2.4924	>10	0.0181	0.4741	>10	>10	>10	>10	>10	>10
92UG024	1.9142	>10	>10	>10	>10	>10	>10	0.0139	0.0915	>10	>10	>10	>10
93IN905	0.0480	0.0082	0.0138	0.0071	0.0137	0.0194	0.0182	0.0183	0.0135	0.0016	0.0017	0.0021	0.1581
93UG077	>10	0.0459	0.1913	0.0303	0.0262	0.0256	>10*	>10	>10	>10	>10	>10	>10
94UG103	0.3098	1.3778	1.4643	0.8461	0.0124	0.0091	0.6355	>10	>10	>10	>10	>10	>10
CMU02	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
MGRM-C-026	0.1130	0.0034	0.0089	0.0031	0.0106	0.0076	0.0173	0.0123	0.0065	>10	>10	>10	>10
APV13	>10	0.3157	0.9923	0.2215	0.0128	0.0120	0.0345	0.5452	>10	>10	>10	>10	>10
APV17	>10	0.0950	0.5220	0.1798	7.3065	0.5013	>10	>10	>10	0.6159	0.3929	0.6179	
APV6	0.2139	0.0423	0.0851	0.0328	0.0359	0.0249	>10	>10	>10				>10
JRFL	>10	0.0276	0.0471	0.0283	0.0156	0.0140	0.0346	>10	>10	>10	>10	>10	>10
MGRM-A-010	0.0375	2.6078	1.6836	0.4921	0.0055	0.0033	0.0054	>10	>10	0.0563	0.0578	0.0657	
MGRM-AG-005	>10	1.1719	>10	0.1036	>10	1.3488	0.9466	>10	>10	0.3915	0.2196	0.2441	>10
MGRM-C-027	2.4538	0.0094	0.0388	0.0169	>10	1.1404	0.0052	>10	>10	0.8219	0.2722	0.5049	>10
MGRM-C-028	0.1211	1.1929	2.0600	0.4433	5.7772	0.2827	>10	2.1608	>10		1.2264	1.8230	>10
MGRM-D-001	>10	0.7442	0.8673	0.2154	2.3116	0.0639	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
MGRM-D-018	0.0444	0.0086	0.0115	0.0047	0.0382	0.0093	0.0378	0.0433	>10	>10	>10	>10	>10
JRCSF	0.0048	0.0343	0.0727	0.0423	0.0060	0.0061	0.0089	0.1131	>10	0.0047	0.0085	0.0064	0.1279
NL43	0.6871	>10	>10	>10	>10	>10	>10	6.7910	>10	0.8562	0.7123	0.5849	>10
aMLV	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
CI50 mediano	0.12	0.04	0.08	0.04	0.01	0.02	0.03	0.11	0.05	0.50	0.25	0.37	0.16
% neutralizado	59	77	73	82	73	86	64	54	18	45	45	45	23

Tabla 53: Mapeo preliminar de Mabs aislado de donantes 17, 36 y 39: Competición cruzada (1)

Donante	Racimo	mAb ID	sCD4	b12	2G12	F425/b4e8	X5	PG9
17	1	121	++	-	+++	+++	+	+++
		122	+	-	+++	++	-	+++
		123	+	-	+++	+++	-	+++
36	2	125	++	-	+++	++	-	+
		126	+	-	+++	++	-	+
	3	130	+++	-	+++	+++	-	+
39	4	135	-	-	+++	mejorado	-	-
	5	136	-	-	+++	mejorado	-	-

+++ Competición fuerte; ++ Competición moderada, + Competición débil; -ninguno

Tabla 54:

	Anticuerpo competidor									
mAb	sCD4	b12	2G12	F425	X5	PG9	121	125	130	135
121	+	-	+++	++	+	+++	+++	+++	+	++
122	-	-	++	+	-	+++	+++	++	+	+++
123	+	-	+++	+++	-	+++	+++	+++	++	+++
125	++	-	+++	++	-	+	+++	+++	+	+
126	+	-	+++	+	-	+	+++	++	+	+++
127	+	-	+++	++	-	+	+++	+++	+	+++
128	-	-	+++	+	-	+	++	+	+	++
130	++	-	++	+++	-	+	+	+++	+++	-
131	+++	-	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	+
135	-	++	+++	-	-	-	++	++	-	+++
136	-	++	+++	-	-	-	++	++	-	+++
137	-	+	+++	-	-	-	-	-	-	+++

Ejemplo 26: Potencia de anticuerpo monoclonal anti-VIH de PGT

La potencia de anticuerpos monoclonales anti-VIH PGT-121, PGT-122, PGT-123, PGT-125, PGT-126, PGT-127, PGT-128, PGT-130, PGT-131, PGT-135, PGT-136, PGT -137, PGT-141, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGT-145 y PG9 se determinaron frente a un panel de virus 162. La Figura 32 muestra que la concentración mediana requerida para inhibir la actividad, o neutralizar, la mitad del virus en cada panel (*p. ej,* la mitad de la máxima concentración inhibitoria (CI_{50}), expresada en µg/ml, la media se representa por la barra negra en cada columna) para cada anticuerpo del grupo PGT es comparable o superior al control PG9.

Ejemplo 27: Aislamiento de anticuerpos anti-VIH PGT-127, PGT-128, PGT-131, PGT-137 y PGT-145

Los anticuerpos de la aplicación pueden aislarse de las células B de memoria en circulación como se describe en Walker LM et al, 2009, Science 326: 285-9. Específicamente, las células B IgG^+ superficiales sembradas a una densidad casi clonal en microplacas de 384 pocillos se activaron en cultivo a corto plazo. Los sobrenadantes se seleccionaron para determinar la actividad de neutralización contra 2-4 virus seudotipados para los cuales se detectó actividad de neutralización a títulos más altos en el suero del donante. Las regiones variables de la cadena pesada y ligera se aislaron de los lisados de células B de éxitos neutralizantes seleccionados mediante transcripción inversa a partir de ARN seguido de amplificación por PCR multiplex usando conjuntos de cebadores de genes V específicos de familia. Los amplicones de cada lisado se marcaron de forma única con secuencias de identificador multiplex (MID) y 454 regiones de secuenciación (Roche). Se realizó una agrupación normalizada de gamma, cadenas kappa y lambda en base a la cuantificación de imágenes en gel de agarosa y la agrupación se analizó mediante secuenciación 454 Titanium®. Las secuencias de consenso de las cadenas V_H y V_L se generaron usando el Analizador de Variante Amplicon (Roche) y se asignaron a pozos de cultivo de células B específicas decodificando las etiquetas MID. Las

secuencias relacionadas clonalmente se identificaron mediante análisis clustal. Cadenas V_H y V_L seleccionadas se sintetizaron y se clonaron en vectores de expresión con el dominio constante apropiado IgG1, IgK o IgL. Los anticuerpos monoclonales se reconstituyeron mediante transfección transitoria en células HEK293 seguido de purificación a partir de sobrenadantes de cultivo sin suero.

La Tabla 55 proporciona los datos de uso de genes para las cadenas pesadas de anticuerpos monoclonales anti-VIH PGT-127, PGT-128, PGT-131, PGT-137 y PGT-145.

Tabla 55.

Donante	Clon mAb	Línea germinal V-gen alelo	Identidad al gen V	Línea germinal J-gen alelo	Identidad al gen J	Cadena pesada CDR3
196	PGT-127 (5145_B14)	GHV439*07	4,1 9% (245/291 nt)	GHJ5*02	8,63% (35/51 nt)	FGGEVLVYR DWPKPAWVD L (SEQ ID NO: 322)
		IGHV4-39*03	83,45% (242/290 nt)			
		IGHV4-39*06	83,51% (243/291 nt)	IGHJ5*01	64,71% (33/51 nt)	
		IGHV4-b*02	83,68% (241/288 nt)			
	PGT-128 (5114_A19)	IGHV4-39*07	79,73% (232/291 nt)	IGHJ5*02	74,51% (38/51 nt)	FGGEVLRYTD WPKPAWVDL (SEQ ID NO: 336)
		IGHV4-b*01	79,86% (230/288 nt)			
		IGHV4-39*03	79,31% (230/290 nt)	IGHJ5*01	70,59% (36/51 nt)	
		IGHV4-b*02	79,51% (229/288 nt)			
	PGT-131 (5136_H01)	IGHV4-39*07	78,69% (229/291 nt)	IGHJ5*02	76,47% (39/51 nt)	SGGDILYYIEW QKPHWFYP (SEQ ID NO: 350)
		IGHV4-28*05	78,69% (229/291 nt)			
		IGHV4-39*03	78,62% (228/290 nt)	GHJ5*01	72,55% (37/51 nt)	
		IGHV4-39*06	78,35% (228/291 nt)			
		IGHV4-59*04	78,95% (225/285 nt)			
039	PGT-137 (5345_I01)	IGHV4-39*03	77,46% (220/284 nt)	IGHJ5*02	78,00% (39/50 nt)	HKYHDIVMVV PIAGWFDP (SEQ ID NO: 366)
		IGHV4-39*01 o IGHV4-39*02 o IGHV4-39*07	77,19% (220/285 nt)	GHJ5*01	74,00% (37/50 nt)	
584	PGT-145 (4995_P16)	IGHV1-8*01	83,33% (240/288 nt)	IGHJ3*01	73,47% (36/49 nt)	GSKHRLRDYFL YNEYGPNYEE WGDYLATLDV (SEQ ID NO: 380)
				IGHJ6*02	66,13% (41/62 nt)	
		IGHV1-46*01 o IGHV1-46*02 o IGHV1-46*03	80,21% (231/288 nt)	IGHJ3*02	71,43% (35/49 nt)	
				IGHJ6*01 o IGHJ6*04	64,52% (40/62 nt)	

Ejemplo 28: Amplia cobertura de neutralización del VIH por múltiples anticuerpos de alta potencia

Los anticuerpos neutralizantes ampliamente reactivos cruzados (bnMAbs) contra patógenos virales muy variables son muy buscados -después de tratar o proteger contra virus circulantes globales. Se probaron los repertorios de anticuerpos neutralizantes de cuatro donantes infectados por VIH con respuestas neutralizadoras notablemente amplias y potentes y se rescataron 17 nuevos anticuerpos monoclonales (mAb) que se neutralizaron ampliamente a través de clados. Muchos de estos nuevos anticuerpos monoclonales anti-VIH son casi 10 veces más potentes que los bnMAbs PG9, PG16 y VRC01 y 100 veces más potentes que los prototipos bnMAbs originales (Wu, X., et al. Science 329, 856- 861 (2010); Walker, LM, et al. Science 326, 285-289 (2009); Binley, JM, y otros J Virol 78, 13232-13252 (2004)). Los MAbs recapitulan en gran medida la amplitud y potencia de neutralización encontradas en el suero del donante correspondiente y muchos reconocen epítopos no descritos previamente en la glicoproteína gp120 de la envoltura (Env), iluminando nuevos objetivos para el diseño de la vacuna. El análisis de neutralización por el complemento completo de bnMAbs anti-VIH ahora disponibles revela que ciertas combinaciones de anticuerpos proporcionan una cobertura significativamente más favorable de la enorme diversidad de virus circulantes globales que otras y estas combinaciones podrían buscarse en regímenes de inmunización activa o pasiva. En general, el aislamiento de múltiples bnMAbs del VIH, de varios donantes, que, en conjunto, proporcionan una amplia cobertura a bajas concentraciones es un indicador muy positivo para el diseño eventual de una vacuna eficaz contra VIH basada en anticuerpos.

Las vacunas antivirales más exitosas provocan anticuerpos neutralizantes como un correlato de protección (Amanna, IJ, et al. Hum Vaccin 4, 316-319 (2008); Plotkin, SA Pediatr Infect Dis J 20, 63-75 (2001)). Para los virus altamente variables, como el VIH, el VHC y, en menor medida, la gripe, los esfuerzos de diseño de vacunas se han visto obstaculizados por las dificultades asociadas con la obtención de anticuerpos neutralizantes que son efectivos contra la enorme diversidad de aislados circulantes globales (es decir, anticuerpos ampliamente neutralizantes, también denominados bnAbs) (Barouch, DH Nature 455, 613-619 (2008); Karlsson Hedestam, GB, y col. Nat Rev Microbiol 6, 143-155 (2008)). Sin embargo, para el VIH, por ejemplo, el 10-30% de las personas infectadas, de hecho, desarrollan sueros ampliamente neutralizantes, y se han aislado bnMAbs protectores de donantes infectados (Wu, X., et al. Science 329, 856-861 (2010); Walker, LM, et al. Science 326, 285-289 (2009); Stamatatos, L., et al. Nat Med 15, 866-870 (2009); Trkola, A., y otros J Virol 69, 6609-6617 (1995); Stiegler, G., y col., AIDS Res Hum Retroviruses 17, 1757-1765 (2001); Burton, DR, y col. Science 266, 1024-1027 (1994); Kwong, PD y Wilson, IA Nat Immunol 10, 573-578 (2009)). Se ha sugerido que, dado el inmunógeno apropiado, debería ser posible obtener este tipo de respuestas mediante la vacunación (Schief, WR, et al. Curr Opin HIV AIDS 4, 431-440 (2009)) y comprender las propiedades de los bnMAbs se ha convertido en un gran impulso en la investigación de virus altamente variables.

Los sueros de aproximadamente 1.800 donantes infectados con VIH-1 se examinaron previamente para determinar la amplitud y potencia de neutralización, designando el 1% superior como "neutralizadores de élite", en base a una puntuación que incorpora tanto la amplitud como la potencia (Simek, MD, et al. J Virol 83, 7337-7348 (2009)). En este estudio, los bnMAbs se aislaron de los cuatro principales neutralizadores de élite (Tablas 56) seleccionando sobrenadantes de células B de memoria que contienen anticuerpos para una amplia actividad neutralizante usando un enfoque funcional de alto rendimiento recientemente descrito (Walker, LM, et al. Science 326, 285-289).

(2009)). Los genes variables de anticuerpos se rescataron de cultivos de células B que mostraban actividad neutralizante de clado cruzado y se expresaron como IgG de longitud completa. El análisis de las secuencias reveló que todos los mAbs aislados de cada donante individual pertenecen a un grupo de anticuerpos distante, pero relacionado clonalmente (Tabla 57). Dado que se ha propuesto que los anticuerpos de pacientes infectados con VIH-1 a menudo son polirreactivos (Haynes, BF, et al. Science 308, 1906-1908 (2005); Mouquet, H., y col. Nature 467, 591-595 (2010)), los nuevos mAbs se probaron para la unión a un panel de antígenos y mostraron que no eran polirreactivos (Fig. 36).

Tabla 56. Actividad neutralizantes de suero de donantes seleccionados

			Clado A	Clado B		Clado C		CRF01_AE
Donante	Clado supuesto	Puntuación	94UG103	92BR020	JRCSF	MGRM-C26	93IN905	92TH021
#36	CRF02_AG	3.67	900	900	≥2700	≥2700	≥2700	≥2700
#84	A or D	3.00	300	300	≥2700	300	≥2700	≥2700
#17	A	2.83	300	≥2700	900	≥2700	≥2700	<100
#39	C	2.83	300	900	900	≥2700	≥2700	100

Tabla 61. Actividad de neutralización de los anticuerpos PGT nuevamente identificados

	CI_{50} mediano (µg/ml)	Porcentaje de virus neutralizado		
		CI_{50} < 50 µg/ml	CI_{50} < 1 µg/ml	CI_{50} < 0.1 µg/ml
PGT121	0.03	70	57	44
PGT122	0.05	65	48	36
PGT123	0.03	67	54	40
PGT125	0.04	52	40	32
PGT126	0.04	60	50	40
PGT127	0.08	50	37	27
PGT128	0.02	72	60	50
PGT130	0.16	52	35	23
PGT131	0.52	40	23	13
PGT135	0.17	33	23	13
PGT136	7.81	16	6	3
PGT137	3.46	22	8	4
PGT141	0.35	56	36	15
PGT142	0.21	57	40	23
PGT143	0.31	56	37	17
PGT144	2.06	38	16	3
PGT145	0.29	78	52	27
PG9	0.23	77	54	29
VRC01	0.32	93	74	20
PGV04	0.20	88	65	25
b12	2.82	34	10	2
2G12	2.38	32	11	1
4E10	3.41	96	13	1

La potencia de neutralización media contra virus neutralizados con un CI_{50} <50 µg/ml está codificada por colores de la siguiente manera: verde, 20-50 µg/ml; amarillo, 2-20 µg/ml; naranja, 0,2-2 µg/ml; rojo, <0,2 µg/ml. La amplitud de neutralización está codificada por colores de la siguiente manera: verde, 1% a 30%; amarillo, 30% a 60%; naranja, 60% a 90%; rojo, >90%.

Tabla 57. Características de secuencia de anticuerpos

Secuencias de cadena pesada										
Nombre	Donante	V-gen[a] putativo	J-gen[a] putativo	Longitud CDR3 (aminoácidos)[b]	Secuencia CDR3 (aminoácidos)	Mutaciones somáticas (nucleótidos)[a]	Mutaciones somáticas (aminoácidos)[c]	Frecuencia de mutación (nucleótidos)[c]	Frecuencia de mutación (aminoácidos)[c]	Inserción/deleciones (nº de aminoácidos /posición)
PGT121					TLHGRRIYGIVAF-NEWFTYFYMDV	65	27	17 %	21 %	
PGT122	17	IGHV4-59*01	IGHJ6*03	24	TKHGRRIYGV-VAFKEWFTYFYM-DV	68	31	18 %	24 %	
PGT123					ALHGKRIYGIVAL-GELFTYFYMDV	79	35	21 %	27 %	
PGT125					FDGEVLVYNHWP-KPAWVDL	78	36	20 %	27 %	+6 en CDR2
PGT126					FDGEVLVYHDWP-KPAWVDL	67	30	17 %	23 %	+6 en CDR2
PGT127					FGGEVLVYRDWP-KPAWVDL	58	30	15 %	23 %	+6 en CDR2
PGT128	36	IGHV4-39*07	IGHJ5*02	19	FGGEVLRYTDWP-KPAWVDL	75	36	19 %	28 %	+6 en CDR2
PGT130					SGGDI-LYYYEWQKPHWF-SP	83	42	22 %	34 %	
PGT131					SGGDILYYIEWQK-PHWFYP	84	41	23 %	33 %	
PGT135					HRHHDVFMLVPI-AGWFDV	67	37	17 %	29 %	+5 en CDR1
PGT136	39	IGHV4-39*07	IGHJ5*02	18	HKYHDI-FRVVPVAGWFDP	60	33	15 %	25 %	+5 en CDR1/+1 en CDR2
PGT137					HKYHDIVMVVPI-AGWFDP	77	38	20 %	29 %	+5 en CDR1

(Continuación)

Secuencias de cadena pesada										
Nombre	Donante	V-gen[a] putativo	J-gen[a] putativo	Longitud CDR3 (aminoácidos)[b]	Secuencia CDR3 (aminoácidos)	Mutaciones somáticas (nucleótidos)[a]	Mutaciones somáticas (aminoácidos)[c]	Frecuencia de mutación (nucleótidos)[c]	Frecuencia de mutación (aminoácidos)[c]	Inserción/deleciones (nº de aminoácidos /posición)
PGT141					GSKHRLRDYVLY-DDY-GLINYQEWNDYLEFLDV	51	29	12 %	21 %	0 o +1 en CDR3[d]
PGT142					GSKHRLRDYVLY-DDY-GLINYQEWNDYLEFLDV	51	31	12 %	23 %	0 o +1en CDR3[d]
PGT143	84	IGHV1-8*01	IGHJ6*02	31/32	GSKHRLRDYVLY-DDY-GLINYQEWNDYLEFLDV	51	29	12 %	21 %	0 o +1 en CDR3[d]
PGT144					GSKHRLRDYVLY-DDYGLIN-QQEWNDYLE-FLDV	59	33	14 %	24 %	0 o +1en CDRT
PGT145					GSKHRLRDYFLY-NEYGPNYEE-WGDYLATLDV	72	39	18 %	29 %	-1 o 0 en CDR3[d]

Secuencias de cadena ligera										
Nombre	Donante	V-gen[a] putativo	J-gen[a] putativo	Longitud CDR3 (aminoácidos)[b]	Secuencia CDR3 (aminoácidos)	Mutaciones somáticas (nucleótidos)[a]	Mutaciones somáticas (aminoácidos)[c]	Frecuencia de mutación (nucleótidos)[c]	Frecuencia de mutación (aminoácidos)[c]	Inserción/deleciones (nº de aminoácidos /posición)
PGT121					HIWDSRVPTKWV	56	31	18 %	30 %	-7 en FR1/+3 en FR3
PGT122	17	IGLV3-21*02	IGLJ3*02	12	HIWDSRRPTNWV	58	27	19 %	26 %	-7 en FR1/+3 en FR3
PGT123					HIYDARGGTNWV	73	39	24 %	38 %	-7 en FR1/+3 en FR3
PGT125					GSLVGNWDVI	46	23	15 %	22 %	-5 en CDR1
PGT126					SSLVGNWDVI	28	14	9 %	13 %	-5 en CDR1
PGT127	36	IGLV2-8*01	IGLJ2*01 or IGLJ3*01	10	SSLVGNWDVI	27	13	9 %	12 %	-5 en CDR1
PGT128					GSLVGNWDVI	27	14	9 %	14 %	-5en CDR1
PGT130					SSLFGRWDVV	39	21	12 %	19 %	
PGT131					SSLSGRWDIV	44	25	13 %	23 %	
PGT135					QQYEEWPRT	51	29	16 %	28 %	
PGT136	39	IGKV3-15*01	IGKJ1*01	9	QQYEEWPRT	39	22	12 %	21 %	
PGT137					QQYEEWPRT	35	19	11 %	18 %	
PGT141					MQGLNRPWT	46	23	14 %	21 %	
PGT142					MQGLNRPWT	46	23	14 %	21 %	
PGT143	84	IGKV2-28*01 o IGKV2D-28*01	IGKJ1*01	9	MQGLNRPWT	46	24	14 %	22 %	
PGT144					MQGLNRPWT	44	25	13 %	23 %	
PGT145					MQGLHSPWT	52	26	16 %	24 %	

a) V- o J-gen putativo del antecedente de línea germinal común de cada borrador de anticuerpo relacionado donalmente.

b) Longitudes de CDR3 de acuerdo con la definición de Kabat.

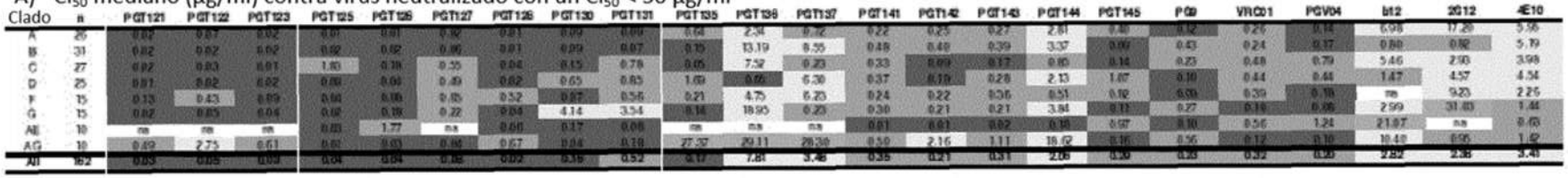
c) Mutaciones somáticas fueron contadas en toda la región variable como nucleótidos a aminoácidos que diferen de la secuencia de la línea germinal putativa. Para cada borrador de anticuerpos relacionados donalmente, una secuencia de línea germinal fue compuesta del V-gen putativo, una juntura de consenso, el J-gen putativo y una inserción de consenso donde estaba presente. Las secuencias derivadas de cebadores de clonación 3' fueron excluidas de los cálculos de frecuencia.

d) Ya sea una inserción en PGT141 a 144 o una deleción en PGT145.

La potencia y la amplitud de los mAbs se evaluaron a continuación en un panel de 162 pseudovirus que representa todos los subtipos de VIH-1 circulantes principales (Tabla 58A-E y Tabla 61) (Walker, LM, et al. Science 326, 285-289 (2009)). Todos los mAb exhibieron actividad neutralizante de clado cruzado, pero más sorprendentemente, varios mostraron una potencia excepcional. La mediana de CI_{50}s y CI_{90}s de los PGT 121-123 y 125-128 fueron casi 10 veces más bajos (es decir, más potentes) que los recientemente descritos PG9, PG16, VRC01 y PGV04 bnMAbs (Wu, X., et al. Science 329, 856-861 (2010); Walker, LM, et al. Science 326, 285-289 (2009)) y aproximadamente 100 veces más bajo que otros bnMAbs descritos anteriormente (Tabla 61). A concentraciones inferiores a 0,1 µg/ml, estos mAb todavía neutralizaron del 27% al 50% de los virus en el panel (Tabla 61 y Figura 33b). Aunque los PGT 135, 136 y 137 mostraron un grado menor de amplitud de neutralización general en relación con los otros mAb, todos neutralizaron más del 30% de los virus del clado C en el panel (Figura 36 y Tabla 58A). Estos resultados son significativos teniendo en cuenta que el clado C del VIH-1 predomina en África subsahariana y representa más del 50% de todas las infecciones por VIH-1 en todo el mundo.

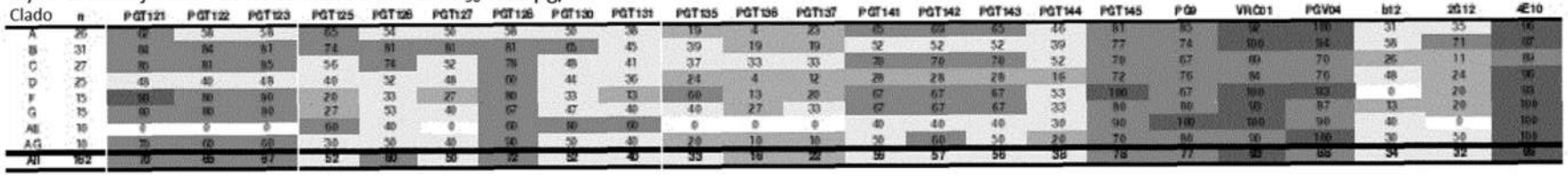
Tabla 58A. Actividad neutralizante de PGT mAbs contra un panel de 162-pseudovirus de clado cruzado

A) Ci_{50} mediano (µg/ml) contra virus neutralizado con un Ci_{50} < 50 µg/ml[a]



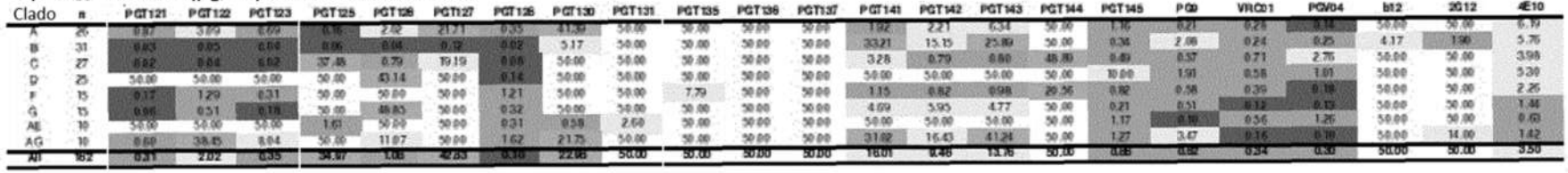
Clado	n	PGT121	PGT122	PGT123	PGT125	PGT126	PGT127	PGT128	PGT130	PGT131	PGT135	PGT136	PGT137	PGT141	PGT142	PGT143	PGT144	PGT145	PG9	VRC01	PGV04	b12	2G12	4E10
A	26	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01	0.09	0.06	0.04	2.34	0.12	0.22	0.23	0.27	2.81	0.10	0.12	0.26	0.14	6.98	17.26	5.56
B	31	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.06	0.01	0.09	0.07	0.19	13.19	0.55	0.48	0.48	0.39	3.37	0.09	0.43	0.24	0.17	0.80	0.82	5.79
C	27	0.02	0.03	0.01	1.80	0.18	0.35	0.04	0.15	0.78	0.05	7.52	0.23	0.33	0.89	0.17	0.80	0.14	0.23	0.48	0.79	5.46	2.90	3.98
D	25	0.01	0.02	0.02	0.09	0.04	0.49	0.02	0.65	0.83	1.09	0.66	6.30	0.37	0.19	0.28	2.13	1.07	0.10	0.44	0.44	1.47	4.57	4.54
F	15	0.13	0.43	0.09	0.60	0.06	0.85	0.32	0.87	0.56	0.21	4.75	6.25	0.24	0.22	0.36	0.51	0.12	0.09	0.39	0.18	ns	9.23	2.25
G	15	0.02	0.05	0.04	0.02	0.18	0.22	0.04	4.14	3.54	0.14	18.95	0.29	0.30	0.21	0.21	3.84	0.11	0.27	0.19	0.06	2.99	31.83	1.44
All	10	ns	ns	ns	0.03	1.77	ns	0.06	0.17	0.06	ns	ns	ns	0.01	0.01	0.02	0.18	0.07	0.10	0.56	1.24	21.87	ns	0.63
AG	10	0.49	2.75	0.61	0.02	0.03	0.06	0.67	0.04	0.18	27.32	29.11	28.36	0.50	2.16	1.11	18.62	0.16	0.56	0.12	0.10	10.48	0.95	1.62
All	162	0.03	0.05	0.03	0.04	0.04	0.15	0.02	0.19	0.52	0.17	7.81	3.46	0.35	0.21	0.31	2.09	0.20	0.23	0.32	0.20	2.82	2.36	3.48

B) Porcentaje de virus neutralizado con un Ci_{50} < 50 µg/ml[b]



Clado	n	PGT121	PGT122	PGT123	PGT125	PGT126	PGT127	PGT128	PGT130	PGT131	PGT135	PGT136	PGT137	PGT141	PGT142	PGT143	PGT144	PGT145	PG9	VRC01	PGV04	b12	2G12	4E10
A	26	92	58	58	65	54	58	58	58	38	19	4	23	65	69	65	46	81	85	92	100	31	35	96
B	31	84	84	81	74	81	81	81	65	45	39	19	19	52	52	52	39	77	74	100	94	58	71	87
C	27	85	81	85	56	78	52	78	48	41	37	33	33	78	78	78	52	78	67	89	70	26	11	89
D	25	48	48	48	48	52	48	60	44	36	24	4	12	28	28	28	16	72	76	84	76	48	24	96
F	15	93	80	80	20	33	27	80	33	13	60	13	20	67	67	67	53	100	67	100	93	0	20	93
G	15	80	80	80	27	53	40	67	47	40	40	27	33	67	67	67	33	80	80	93	87	13	20	100
All	10	0	0	0	60	40	0	60	80	60	0	0	0	40	40	40	30	90	100	100	90	40	0	100
AG	10	75	60	60	30	50	40	90	50	40	20	10	10	50	60	50	20	70	80	90	100	30	50	100
All	162	70	65	67	52	60	50	72	52	40	33	16	22	59	57	56	36	78	77	90	85	34	32	95

C) Ci_{50} mediano (µg/ml) contra todos los virus[a]



Clado	n	PGT121	PGT122	PGT123	PGT125	PGT126	PGT127	PGT128	PGT130	PGT131	PGT135	PGT136	PGT137	PGT141	PGT142	PGT143	PGT144	PGT145	PG9	VRC01	PGV04	b12	2G12	4E10
A	26	0.07	0.09	0.09	0.16	2.02	21.71	0.35	41.39	50.00	50.00	50.00	50.00	1.92	2.21	6.34	50.00	1.16	0.21	0.28	0.14	50.00	50.00	6.19
B	31	0.03	0.05	0.04	0.06	0.04	0.12	0.02	5.17	50.00	50.00	50.00	50.00	33.21	15.15	25.89	50.00	0.34	2.08	0.24	0.25	4.17	1.90	5.76
C	27	0.02	0.04	0.02	37.48	0.79	19.19	0.08	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	3.28	0.79	0.80	48.80	0.49	0.37	0.71	2.76	50.00	50.00	3.98
D	25	50.00	50.00	50.00	50.00	43.14	50.00	0.14	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	10.00	1.91	0.58	1.01	50.00	50.00	5.30
F	15	0.17	1.29	0.31	50.00	50.00	50.00	1.21	50.00	50.00	7.79	50.00	50.00	1.15	0.82	0.98	29.56	0.82	0.58	0.39	0.18	50.00	50.00	2.26
G	15	0.05	0.31	0.18	50.00	48.85	50.00	0.32	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	4.09	3.95	4.77	50.00	0.21	0.51	0.12	0.13	50.00	50.00	1.46
All	10	50.00	50.00	50.00	1.61	50.00	50.00	0.31	0.58	2.60	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	1.17	0.10	0.56	1.26	50.00	50.00	0.63
AG	10	0.69	38.45	8.04	50.00	11.87	50.00	1.62	21.75	50.00	50.00	50.00	50.00	31.82	16.43	41.24	50.00	1.27	3.47	0.16	0.18	50.00	14.00	1.42
All	162	0.31	2.02	0.35	34.97	1.08	42.53	0.10	22.95	50.00	50.00	50.00	50.00	18.01	9.48	13.76	50.00	0.88	0.82	0.24	0.30	50.00	50.00	3.50

Tabla 58A (continuación)

D) Ci_{50} mediano (µg/ml) contra virus neutralizado con un Ci_{50} < 50 µg/ml[a]

Clado	n	PGT121	PGT122	PGT123	PGT125	PGT126	PGT127	PGT128	PGT130	PGT131	PGT135	PGT136	PGT137	PGT141	PGT142	PGT143	PGT144	PGT145	PG9	VRC01	PGV04	bt2	2G12	4E10
A	26	0.26	0.33	0.18	0.07	0.05	0.16	0.06	4.99	0.73	1.01	ns	2.34	2.86	2.57	1.57	4.51	4.30	2.24	2.20	1.45	48.82	17.77	30.61
B	31	0.11	0.15	0.14	0.10	0.17	0.26	0.07	0.77	0.50	2.67	2.09	ns	4.62	9.52	2.84	7.08	0.56	2.60	2.05	1.66	5.96	4.92	30.31
C	27	0.12	0.17	0.08	0.18	0.56	7.99	0.17	2.67	13.80	0.28	0.28	1.32	3.83	1.69	2.02	12.43	1.76	7.68	6.18	3.83	27.42	28.67	21.21
D	25	0.12	0.11	0.13	0.07	0.33	0.18	0.12	3.18	2.67	1.13	2.10	16.10	25.38	9.75	8.36	19.06	5.27	0.80	5.72	3.23	12.68	8.77	23.46
F	15	1.17	5.53	0.74	0.37	1.00	0.86	1.17	4.84	1.92	1.26	ns	21.09	4.55	3.45	6.08	7.79	9.74	0.52	2.72	2.34	ns	21.56	7.63
G	15	0.22	0.65	0.19	0.16	0.17	0.67	0.12	28.86	ns	1.01	7.54	1.45	1.56	1.99	1.85	7.57	2.18	6.35	1.44	1.78	22.81	ns	16.57
AE	19	ns	ns	ns	0.22	19.58	ns	1.47	0.69	0.21	ns	ns	ns	0.63	0.69	0.65	3.41	11.69	1.62	4.08	8.18	12.68	ns	12.96
AG	19	0.56	0.97	2.27	0.05	0.08	0.24	0.13	0.07	0.16	ns	ns	ns	3.66	5.15	4.97	ns	0.87	0.36	1.17	1.97	16.98	7.84	15.36
All	182	0.13	0.26	0.16	0.10	0.17	0.45	0.12	1.58	0.54	1.13	2.00	2.10	3.80	3.75	2.80	8.37	2.10	1.22	2.70	2.00	18.01	6.06	22.37

E) Porcentaje de virus neutralizado con un Ci_{50} < 50 µg/ml[b]

Clado	n	PGT121	PGT122	PGT123	PGT125	PGT126	PGT127	PGT128	PGT130	PGT131	PGT135	PGT136	PGT137	PGT141	PGT142	PGT143	PGT144	PGT145	PG9	VRC01	PGV04	bt2	2G12	4E10
A	26	50	50	50	54	50	46	50	31	23	4	0	12	38	46	35	4	46	69	85	58	4	4	23
B	31	81	77	77	58	74	65	77	42	29	23	3	0	32	39	29	13	61	29	100	84	45	52	35
C	27	67	59	63	26	48	38	67	26	21	33	13	21	48	58	50	29	58	48	81	48	17	4	42
D	25	36	32	32	29	36	28	48	16	8	8	4	4	28	28	16	8	36	40	72	56	28	12	28
F	15	60	53	53	20	27	13	53	26	7	33	0	7	47	53	47	27	67	40	100	93	0	7	40
G	15	60	60	47	7	20	20	47	7	0	20	7	13	33	47	40	7	67	40	93	87	13	0	53
AE	19	0	0	0	40	20	0	50	50	40	0	0	0	30	30	30	20	60	70	100	80	10	0	70
AG	19	30	30	40	30	30	30	50	30	20	0	0	0	20	30	20	0	50	40	90	100	10	30	60
All	182	55	54	52	37	45	35	57	28	19	17	5	7	35	40	33	14	53	48	89	77	17	15	34

F) Ci_{50} mediano (µg/ml) contra todos los virus[a]

Clado	n	PGT121	PGT122	PGT123	PGT125	PGT126	PGT127	PGT128	PGT130	PGT131	PGT135	PGT136	PGT137	PGT141	PGT142	PGT143	PGT144	PGT145	PG9	VRC01	PGV04	bt2	2G12	4E10
A	26	12.80	48.67	23.25	26.63	6.27	50.00	0.38	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	2.71	2.38	1.02	50.00	50.00	50.00
B	31	0.23	0.41	0.42	0.49	0.29	1.17	0.12	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	6.51	50.00	2.05	2.05	50.00	44.23	50.00
C	27	0.47	7.99	7.29	50.00	50.00	50.00	2.54	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	43.11	50.00	50.00	22.11	6.71	50.00	50.00	50.00	50.00
D	25	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	8.77	7.58	50.00	50.00	50.00
F	15	1.88	23.47	5.85	50.00	50.00	50.00	38.14	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	34.51	50.00	50.00	50.00	2.72	2.52	50.00	50.00	50.00
G	15	2.18	26.35	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	9.50	50.00	1.69	2.07	50.00	50.00	29.65
AE	19	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	29.21	35.05	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	39.37	8.78	4.08	11.00	50.00	50.00	19.49
AG	19	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	42.87	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	25.44	50.00	1.48	1.97	50.00	50.00	26.15
All	182	10.49	38.11	16.25	50.00	50.00	50.00	2.73	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	31.20	46.50	3.31	4.11	50.00	50.00	50.00

a) Neutralization potency (= color-coded as follows: white, median potency > 50 µg/ml; green, median potency between 20 and 50 µg/ml; yellow, median potency between 2 and 20 µg/ml; orange, median potency between 0.2 and 2 µg/ml; red, median potency < 0.2 µg/ml.

b) Neutralization breadth is color-coded as follows: white, no virus neutralized; green, 1% to 30 % of viruses neutralized; yellow, 30 % to 60 % of viruses neutralized; orange, 60% to 90% of viruses neutralized; red, > 90 % of viruses neutralized.

Tabla : 58B.

		CI_{50} (µg/mL)[a]																			CI_{50} (1/dil'n)[b]			
Aislado	Subtipo	PGT-121	PGT-122	PGT-123	PGT-125	PGT-126	PGT-127	PGT-128	PGT-130	PGT-131	PGT-135	PGT-136	PGT-137	PGT-141	PGT-142	PGT-143	PGT-144	PGT-145	VRC01	PGV04	PG9	#17	#84	#36	#39
92RW008		0.003	0.003	0.003	0.004	0.005	0.012	0.003	0.009	1.011	1.417	>50	0.548	0.579	0.447	0.385	>50	0.400	0.037	0.014	0.006	5468.7	9391.5	2684.1	644.0
92RW009		1.739	42.406	15.680	0.144	>50	>50	0.512	1.274	3.115	>50	>50	>50	0.022	0.006	0.010	0.393	0.025	0.187	0.108	0.050	463.6	1247.6	241.0	<100
92RW020		0.004	0.009	0.002	0.004	0.006	0.010	0.005	0.039	0.168	0.067	2.335	0.005	>50	31.923	>50	>50	0.997	0.130	0.095	0.141	5671.1	428.3	2617.1	2736.0
92RW021		0.009	0.021	0.005	0.005	0.006	0.011	0.005	0.004	0.012	>50	>50	3.516	>50	>50	>50	>50	1.620	0.066	0.038	0.027	2343.6	1092.3	4264.9	428.0
92RW024		>50	>50	>50	35.530	41.995	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.175	0.068	0.122	16.346	0.069	0.327	0.316	0.258	<100	507.7	149.7	178.0
92RW026		0.014	0.036	0.012	0.007	0.008	0.024	0.010	0.037	0.041	0.008	>50	0.092	1.781	1.780	5.364	32.891	1.453	N/A	0.140	0.164	1861.6	717.3	2183.4	1845.0
92UG031		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.093	0.059	0.095	2.175	3.220	0.469	4.463	3.605	<100	282.5	422.2	459.0
92UG037		0.031	0.068	0.022	0.005	0.011	0.014	0.006	0.061	0.043	3.572	>50	>50	1.276	0.557	0.854	8.241	3.148	0.245	0.145	0.014	1120.4	501.8	1431.8	410.0
93RW029		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	34.264	>50	>50	>50	>50	0.019	0.014	0.053	4.391	>50	1.570	0.540	0.690	<100	589.2	<100	270.0
93UG077		0.019	0.084	0.026	0.012	0.020	0.065	0.014	21.392	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.997	0.683	>50	1092.6	326.4	767.2	436.0
94UG103		2.518	2.041	0.678	0.008	0.008	0.017	0.011	1.402	1.097	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.331	0.285	0.202	0.348	193.4	208.3	1138.4	568.0
MGRM-A-001		>50	>50	>50	12.392	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.209	0.169	0.274	1.111	0.062	>50	0.781	>50	<100	231.7	<100	149.0
MGRM-A-002	A	0.013	0.017	0.011	0.013	0.015	9.422	0.149	0.010	>50	>50	>50	>50	0.217	0.007	0.016	0.085	0.019	N/A	0.093	0.020	836.3	633.0	2782.2	264.0
MGRM-A-003		0.435	3.794	0.495	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	7.961	9.239	11.154	>50	3.315	0.422	0.128	1.942	<100	612.2	<100	375.0
MGRM-A-004		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.007	0.002	0.007	0.855	0.068	1.064	0.175	0.020	<100	4567.2	<100	319.0
MGRM-A-005		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	11.112	9.892	7.483	18.530	0.128	0.092	0.134	0.750	<100	151.2	<100	282.0
MGRM-A-006		0.396	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.521	0.244	>50	260.6	646.5	128.0	564.0
MGRM-A-007		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	12.584	7.213	1.061	<100	<100	<100	556.0
MGRM-A-008		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.303	0.555	>50	<100	<100	<100	196.0
MGRM-A-009		0.006	0.012	0.004	0.009	0.004	0.013	0.005	0.308	0.035	>50	>50	>50	0.029	0.008	0.050	2.834	0.235	0.118	0.031	0.023	4535.8	2228.7	1611.4	286.0
MGRM-A-010		2.444	2.509	0.705	0.004	0.002	0.017	0.005	0.005	0.010	>50	>50	>50	0.022	0.015	0.019	2.791	0.025	0.325	0.295	0.022	271.3	1764.2	2779.2	279.0
MGRM-A-011		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.273	0.090	0.033	<100	242.3	<100	169.0
MGRM-A-012		0.092	0.257	0.192	0.177	0.097	0.105	0.025	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.230	>50	0.225	19.294	229.9	<100	270.6	215.0
MGRM-A-013		0.387	2.474	0.565	0.014	0.006	0.029	0.008	>50	>50	>50	>50	49.188	9.856	3.725	9.241	>50	1.761	0.152	0.086	0.122	892.0	162.8	835.9	776.0
MGRM-A-014		0.003	0.007	0.003	13.913	0.610	0.240	0.007	0.151	15.444	0.536	>50	18.576	0.628	0.367	1.071	>50	1.357	0.135	0.172	1.248	7222.6	412.6	705.2	681.0
VLGCA1		>50	>50	>50	0.078	>50	>50	0.838	>50	>50	>50	>50	>50	2.067	2.754	17.389	>50	8.009	0.163	0.024	0.069	<100	311.2	203.2	<100
94KE105	AC	0.029	0.056	0.024	0.004	0.006	0.025	0.007	0.004	0.013	0.063	>50	18.548	0.204	0.190	0.368	0.290	1.317	0.499	2981	37.875	955.0	1038.2	4640.1	1833.0
92TH021		>50	>50	>50	0.006	0.197	>50	0.010	0.009	0.014	>50	>50	>50	0.001	0.002	0.003	0.052	0.013	0.616	1.289	0.059	<100	5288.1	3361.2	212.0
CMU02		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.425	0.515	1.238	>50	<100	101.3	<100	312.0
MGRM-AE-001		>50	>50	>50	2.948	9.684	>50	0.068	1.805	4.805	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	20.916	0.167	0.963	26.586	<100	<100	222.6	223.0
MGRM-AE-002		>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.522	1.534	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.268	0.217	0.569	0.045	<100	169.1	254.0	249.0
MGRM-AE-003	AE	>50	>50	>50	0.092	>50	>50	0.180	0.337	1.407	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.552	0.685	0.401	0.044	<100	150.8	<100	181.0
MGRM-AE-004		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	2.429	>50	>50	>50	>50	0.001	0.001	0.002	0.104	0.006	0.187	0.183	0.009	<100	6926.3	131.7	123.0
MGRM-AE-005		>50	>50	>50	0.010	0.324	>50	0.052	0.006	0.017	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.867	0.029	0.051	0.282	<100	208.2	2772.2	265.0
MGRM-AE-006		>50	>50	>50	0.009	17.268	>50	0.044	0.009	0.026	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	4.648	>50	0.863	<100	117.5	1362.7	194.0
MGRM-AE-007		>50	>50	>50	0.875	>50	>50	>50	0.093	0.226	>50	>50	>50	33.133	6.697	13.558	>50	0.181	0.835	5.753	0.193	<100	270.9	444.5	184.0
MGRM-AE-008		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.101	0.080	0.135	3.553	1.464	1.715	1.513	31.482	<100	611.7	<100	341.0
MGRM-AG-001		2.096	14.472	2.509	>50	>50	>50	4.730	>50	>50	>50	>50	>50	18.030	12.423	18.933	>50	0.164	0.228	0.218	17.125	174.8	292.1	302.2	499.0
MGRM-AG-002		>50	>50	>50	>50	>50	>50	4.987	>50	>50	>50	>50	>50	0.049	0.044	0.078	7.780	0.058	0.950	0.879	0.078	125.5	748.0	139.4	206.0
MGRM-AG-003		0.465	43.663	>50	>50	>50	>50	34.787	0.841	2.917	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.043	0.058	>50	<100	505.3	<100	121.0
MGRM-AG-005		0.549	33.861	0.149	>50	1.207	11.591	0.037	0.540	1.041	>50	>50	>50	0.497	0.383	1.114	>50	0.045	0.091	0.027	>50	517.3	775.6	865.9	788.0
MGRM-AG-006		0.014	0.032	0.014	0.008	0.010	0.021	0.009	0.005	0.019	17.890	29.108	28.298	>50	>50	>50	>50	6.603	0.344	1.230	>50	4106.3	321.1	4106.9	536.0
MGRM-AG-008	AG	0.494	>50	19.152	>50	>50	>50	0.668	>50	>50	>50	>50	>50	19.242	12.125	34.009	>50	0.244	0.124	2.484	0.813	125.1	827.8	<100	692.0
MGRM-AG-009		0.050	0.128	0.075	0.026	0.030	0.559	0.021	0.461	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.148	>50	525.2	101.4	229.2	128.0
MGRM-AG-011		>50	>50	>50	>50	2.451	>50	3.931	>50	>50	>50	>50	>50	0.118	0.681	0.156	44.563	0.003	0.084	0.071	0.067	<100	2755.8	228.1	274.0
MGRM-AG-012		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	41.285	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.031	0.040	22.845	164.9	<100	136.6	235.0
MGRM-AG-013		0.557	0.521	3.371	0.004	0.008	0.018	0.004	0.010	0.030	>50	>50	>50	>50	21.719	>50	>50	14.387	0.197	0.030	0.259	321.2	319.1	2055.8	303.0

ES 2 920 140 T3

Tabla 58C.

		CI_{50} (µg/mL)[a]																			CI_{50} (1/dil'n)[b]			
Aislado	Subtipo	PGT-121	PGT-122	PGT-123	PGT-125	PGT-126	PGT-127	PGT-128	PGT-130	PGT-131	PGT-135	PGT-136	PGT-137	PGT-141	PGT-142	PGT-143	PGT-144	PGT-145	VRC01	PGV04	PG9	#17	#84	#36	#39
6535.3	B	0.005	0.006	0.004	0.010	0.022	0.026	0.011	0.031	0.054	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.755	0.757	1.053	3742.0	477.8	848.0	387.0
92BR020		0.014	0.021	0.005	0.016	0.015	0.052	0.009	1.395	0.157	0.873	8.508	7.811	20.259	15.146	25.892	44.036	1.051	0.260	0.250	>50	1633.2	262.2	741.3	421.0
93TH305		0.007	0.013	0.008	0.008	0.013	0.017	0.006	0.021	0.018	>50	20.214	>50	>50	5.856	17.279	>50	0.802	0.343	0.255	9.124	2678.2	828.0	1525.7	306.0
APV_13		0.251	0.778	0.138	0.007	0.012	0.026	0.008	0.052	0.189	0.716	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.337	0.657	1.227	>50	177.8	211.6	1440.1	173.0
APV_17		0.066	0.250	0.114	8.063	0.353	10.378	0.016	10.961	>50	>50	>50	>50	>50	0.590	0.628	1.108	10.298	0.488	0.477	0.309	34.778	470.0	161.5	279.4	482.0
APV_6		0.019	0.019	0.023	0.021	0.007	0.040	0.007	>50	>50	>50	>50	>50	>50	14.215	4.725	13.968	>50	0.104	1.812	24.187	0.181	914.6	253.2	512.9	706.0
CAAN.A2		0.011	0.011	0.015	5.467	0.273	0.371	1.482	>50	>50	5.154	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	7.885	0.722	2.252	19.267	1743.1	173.1	148.8	222.0
JRFL		0.021	0.026	0.014	0.009	0.014	0.025	0.007	0.046	0.454	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	30.451	0.034	4.032	>50	1291.5	348.5	858.2	471.0
MGRM-Chronic-B-001		0.102	0.138	0.150	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	3.223	0.066	0.048	>50	330.1	160.6	346.0	396.0
MGRM-Chronic-B-002		0.386	1.801	0.234	0.064	0.078	0.279	0.036	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	3.672	0.117	0.142	3.439	200.1	<100	344.4	328.0
MGRM-Chronic-B-003		0.011	0.008	0.008	0.157	0.041	0.120	0.007	>50	>50	>50	>50	>50	0.400	0.484	0.854	7.408	0.043	0.160	0.258	>50	3664.9	307.2	370.4	103.0
MGRM-Chronic-B-004		0.009	0.008	0.003	0.007	0.010	0.018	0.005	0.010	0.040	>50	>50	>50	>50	0.586	0.172	0.395	9.415	0.023	0.055	0.047	0.333	1874.9	796.5	1483.1	304.0
MGRM-Chronic-B-008		0.007	0.017	0.010	>50	5.890	21.515	0.143	5.183	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.903	0.155	0.166	8.784	2806.1	251.8	260.2	685.0
MGRM-Chronic-B-010		0.014	0.018	0.009	0.006	0.005	0.019	0.004	0.006	0.015	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.156	0.744	0.094	1145.9	443.0	3234.8	383.0
MGRM-Chronic-B-011		>50	>50	>50	3.228	0.108	0.297	0.020	0.153	0.468	>50	>50	>50	2.241	0.994	1.557	5.837	0.206	0.587	0.497	>50	130.8	458.4	1830.2	759.0
MGRM-Chronic-B-012		0.036	0.066	0.227	0.036	0.027	0.075	0.026	0.373	15.708	0.166	43.142	>50	>50	>50	>50	>50	>50	9.862	1.033	>50	0.200	963.5	480.6	634.2	684.0
MGRM-Chronic-B-017		>50	5.664	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.147	0.076	0.145	0.712	0.054	0.141	0.129	0.688	132.7	317.6	<100	383.0
MGRM-Chronic-B-018		>50	>50	>50	>50	8.952	1.896	0.020	31.873	>50	>50	>50	>50	0.972	0.323	0.377	2.397	0.013	0.328	0.164	0.216	<100	612.7	289.3	375.0
MGRM-Chronic-B-020		0.004	0.005	0.005	0.087	0.021	0.050	0.007	0.014	0.053	0.057	>50	32.851	>50	>50	>50	>50	>50	0.424	1.252	>50	4132.2	390.1	858.8	305.0
MGRM-Chronic-B-023		0.005	0.010	0.009	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.329	>50	>50	0.318	0.486	0.236	>50	0.008	0.275	0.138	0.027	2216.5	950.8	196.7	523.0
MGRM-Chronic-B-024		0.195	2.308	>50	>50	>50	>50	>50	5.776	>50	>50	>50	>50	0.811	0.005	0.018	0.040	0.018	0.377	2.517	0.222	157.1	1668.2	104.1	118.0
PVO.4		0.137	0.685	0.105	0.042	0.017	0.164	0.005	5.171	>50	>50	>50	>50	0.113	0.066	0.162	0.535	0.299	0.218	0.454	24.752	212.9	239.4	420.8	123.0
QH0692.42		0.023	0.493	0.158	0.048	0.049	0.129	0.029	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.194	1.904	>50	175.1	<100	227.6	359.0
SC422661.8		0.098	0.103	0.039	36.138	0.119	36.688	1.578	>50	>50	21.751	>50	>50	1.656	3.153	2.017	>50	0.018	0.179	0.110	1.477	367.3	228.7	<100	228.0
SF162		0.005	0.009	0.005	0.004	0.003	0.019	0.007	0.007	0.025	0.023	0.482	3.407	>50	>50	>50	>50	>50	0.421	0.028	>50	5329.3	2043.0	5103.6	3043.0
THRO.18		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.007	0.012	0.015	0.029	0.013	2.461	>50	25.379	<100	1036.0	107.7	126.0
TRJ04551.58		7.095	>50	16.913	0.019	0.025	0.063	0.019	0.023	0.088	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.060	0.028	0.058	152.5	400.2	1416.1	617.0
TRO.11		0.008	0.011	0.005	0.111	0.041	0.078	0.012	0.257	1.913	0.930	0.973	9.349	0.383	0.270	0.219	4.728	0.044	0.186	0.121	16.865	2706.9	861.3	454.5	2740.0
VLGC83		0.005	0.008	0.004	0.015	0.007	0.022	0.012	4.596	>50	0.142	>50	3.361	>50	>50	>50	>50	>50	0.108	0.045	0.022	2961.7	238.5	1333.8	754.0
NL43		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	8.034	27.695	17.444	>50	>50	>50	>50	>50	0.006	0.100	0.028	>50	418.2	3368.8	3653.8	1184.0
JRCSF		0.027	0.057	0.046	0.004	0.008	0.018	0.003	0.010	0.028	0.131	>50	>50	0.009	0.010	0.007	0.149	0.002	0.164	0.078	0.003	363.0	5255.4	2371.1	433.0
93IN905	C	0.005	0.013	0.004	0.009	0.015	0.024	0.009	0.029	0.177	0.011	0.011	0.042	0.001	0.001	0.002	0.132	0.002	0.138	0.332	0.035	4396.9	14817.0	1313.8	3667.0
93MW959		0.013	0.018	0.011	37.481	9.441	6.951	0.043	8.548	>50	>50	>50	>50	0.003	0.001	0.002	0.332	1.203	0.053	>50	0.054	1682.2	6171.8	178.1	506.0
97ZA012		0.002	0.004	0.002	2.465	0.042	>50	0.019	1.318	1.814	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.915	0.068	0.045	3.400	8430.0	1983.1	433.0	594.0
98IN022		0.007	0.032	0.011	22.057	0.279	18.189	0.014	>50	>50	0.914	15.622	0.400	0.091	0.001	0.001	0.171	0.005	0.342	5.693	0.003	3711.8	15197.1	729.8	1918.0
MGRM-C-001		17.482	19.103	42.406	>50	>50	>50	>50	>50	>50	10.121	7.518	21.503	>50	>50	>50	>50	>50	1.369	>50	>50	<100	117.0	<100	174.0
MGRM-C-002		0.019	0.022	0.010	0.008	0.011	0.027	0.019	>50	>50	>50	>50	8.034	7.834	10.535	6.766	>50	0.008	0.577	>50	>50	1799.2	733.6	764.1	556.0
MGRM-C-004		0.011	0.020	0.009	1.825	0.033	0.532	0.025	2.756	3.714	0.946	0.934	0.625	>50	>50	>50	>50	>50	1.007	0.899	2.011	2177.9	234.5	327.9	2964.0
MGRM-C-005		0.015	0.027	0.012	2.087	0.299	0.570	0.030	0.935	1.356	>50	>50	>50	9.832	1.854	9.192	>50	>50	5.417	23.898	9.742	1325.5	405.1	383.0	600.0
MGRM-C-006		0.017	0.018	0.021	0.015	0.014	0.319	0.014	0.095	0.811	>50	>50	>50	0.336	0.478	0.369	48.694	0.015	2.202	>50	0.427	1681.5	1251.3	532.3	564.0
MGRM-C-007		0.196	3.348	0.547	>50	25.298	>50	0.111	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.064	330.7	244.2	<100	442.0
MGRM-C-008		0.012	0.025	0.011	>50	2.118	>50	0.373	7.277	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.445	0.791	>50	1742.3	223.3	<100	903.0
MGRM-C-009		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.143	0.061	0.121	0.561	0.193	0.261	1.042	>50	<100	460.9	<100	224.0
MGRM-C-010		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.411	0.079	0.171	7.616	0.141	0.085	0.239	>50	<100	836.6	<100	316.0
MGRM-C-012		0.123	2.002	0.666	>50	0.111	1.073	0.058	>50	>50	0.917	>50	0.102	>50	>50	>50	>50	6.984	0.973	0.925	0.610	716.3	521.6	169.8	2158.0
MGRM-C-013		7.228	32.575	14.879	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	<100	<100	<100	453.0
MGRM-C-014		26.941	>50	1.003	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	11.807	6.024	8.811	>50	5.816	>50	21.198	1.099	<100	702.6	<100	<100
MGRM-C-015		25.871	>50	13.141	>50	3.140	>50	0.196	0.344	1.015	0.164	11.066	1.983	0.035	0.038	0.085	0.236	0.120	1.569	0.953	0.427	141.6	844.2	253.4	1095.0
MGRM-C-017		0.009	0.015	0.010	2.358	0.170	3.397	1.065	>50	>50	>50	>50	>50	4.018	1.111	5.170	23.035	>50	0.366	0.393	2.688	3194.6	225.7	266.4	1587.0
MGRM-C-019		>50	>50	>50	0.130	0.006	0.017	0.010	0.018	0.021	0.264	20.186	>50	0.008	0.003	0.004	0.513	0.005	1.125	0.632	0.005	<100	4575.4	1333.6	424.0
MGRM-C-020		>50	13.955	>50	>50	>50	>50	5.846	>50	>50	>50	>50	>50	1.336	0.446	0.797	1.288	0.712	0.356	0.112	>50	110.9	345.6	111.3	<100
MGRM-C-022		0.015	0.012	0.010	1.233	0.366	6.410	0.042	0.127	0.780	>50	>50	>50	0.381	0.086	0.103	2.578	0.492	12.989	11.283	0.346	1972.8	921.3	725.8	658.0
MGRM-C-023		0.017	0.027	0.011	1.314	0.083	1.082	0.026	0.151	0.143	0.061	3.198	0.239	0.153	0.087	0.148	0.386	0.291	0.077	0.128	0.814	1046.6	354.6	285.3	1368.0
MGRM-C-024		0.052	0.102	0.195	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.101	0.030	0.050	2.064	0.174	3.395	>50	0.227	718.0	607.2	<100	170.0
MGRM-C-025		46.753	8.691	13.384	42.541	0.786	>50	10.489	>50	>50	>50	>50	>50	0.347	0.493	0.338	17.558	0.044	2.364	>50	0.148	228.2	886.0	129.6	651.0
MGRM-C-026		0.002	0.006	0.001	0.005	0.007	0.014	0.007	0.036	1.674	0.004	0.006	0.011	>50	>50	>50	>50	>50	0.707	0.303	0.060	12431.8	2261.2	2418.1	9054.0
MGRM-C-027		0.011	0.059	0.020	>50	15.557	>50	0.281	0.008	0.955	>50	>50	>50	3.275	0.792	0.588	>50	0.095	0.125	2.762	5.358	2368.8	859.3	1638.4	869.0
MGRM-C-028		0.472	2.215	0.462	14.023	0.196	7.567	14.423	>50	>50	1.474	33.676	>50	13.771	2.117	12.367	>50	0.099	0.319	0.148	3.067	115.0	363.0	<100	502.0

Tabla 58D.

		CI_{50} (µg/mL)[a]																				CI_{50} (1/diln)[b]			
Aislado	Subtipo	PGT-121	PGT-122	PGT-123	PGT-125	PGT-126	PGT-127	PGT-128	PGT-130	PGT-131	PGT-135	PGT-136	PGT-137	PGT-141	PGT-142	PGT-143	PGT-144	PGT-145	VRC01	PGV04	PG9	#17	#94	#36	#39
98CN009	CRF07_BC	0.009	0.013	0.007	0.030	0.019	0.096	0.025	0.136	4.051	0.071	0.429	5.059	1.277	3.999	18.206	>50	0.136	0.346	0.125	0.371	2551.0	1468.5	756.3	1430.0
98CN006	CRF08_BC	0.010	0.021	0.008	0.201	0.046	0.062	0.015	0.258	35.286	0.429	0.408	1.217	>50	>50	>50	>50	>50	0.855	1.320	>50	1908.2	365.2	367.0	980.0
92UG001		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.159	0.553	>50	<100	<100	<100	260.0
92UG005		18.282	>50	9.794	>50	0.337	1.107	0.018	0.959	0.854	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.576	0.440	>50	265.5	<100	596.3	430.0
92UG024		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.010	0.053	0.106	>50	>50	>50	>50	1.600	0.576	0.201	1.861	<100	282.0	138.1	1930.0
92UG046		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	12.597	23.162	1.861	<100	280.5	<100	537.0
94UG114		0.004	0.011	0.005	0.348	0.038	7.891	0.063	>50	>50	1.289	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	28.113	0.536	0.461	48.636	5398.2	<100	292.1	548.0
MGRM-O-001		0.615	1.130	0.147	2.837	0.094	2.234	0.139	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.560	>50	>50	>50	<100	<100	112.8	<100
MGRM-O-002		0.006	0.009	0.012	0.118	0.039	0.600	0.011	0.869	11.156	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.252	0.322	0.621	3998.5	<100	726.4	442.0
MGRM-O-003		10.685	>50	3.736	0.065	0.021	0.029	0.019	0.651	16.624	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.006	2.064	>50	0.031	183.1	695.8	414.7	176.0
MGRM-O-004		>50	>50	>50	0.371	>50	>50	24.887	1.208	2.007	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	10.881	1.250	43.206	0.060	<100	125.9	108.5	397.0
MGRM-O-005		>50	>50	>50	>50	0.792	6.044	0.851	>50	>50	>50	>50	>50	5.154	1.153	1.414	14.807	10.398	>50	>50	1.802	<100	235.9	109.3	249.0
MGRM-O-006		>50	>50	>50	>50	43.139	>50	0.033	>50	>50	>50	>50	>50	0.371	0.174	0.153	9.849	0.035	0.894	3.564	11.454	<100	348.8	<100	356.0
MGRM-O-011		0.012	0.016	0.012	0.008	0.009	0.015	0.007	0.019	0.758	23.478	>50	6.297	>50	>50	>50	>50	14.655	0.075	0.025	0.071	1697.5	123.2	769.0	498.0
MGRM-O-012	D	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.216	0.125	16.132	<100	159.0	108.1	261.0
MGRM-O-013		>50	>50	>50	>50	>50	>50	8.847	0.429	4.141	>50	>50	>50	0.179	0.221	0.386	>50	3.480	0.087	0.068	0.218	<100	745.4	422.8	377.0
MGRM-O-014		0.009	0.012	0.009	0.120	0.030	0.393	0.013	0.061	0.516	2.209	>50	>50	0.016	0.005	0.005	0.113	2.511	0.332	0.194	0.073	2249.9	1126.5	428.0	322.0
MGRM-O-016		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.452	0.201	0.059	<100	282.7	203.4	253.0
MGRM-O-018		0.005	0.007	0.007	0.048	0.009	0.021	0.008	0.049	0.145	0.809	>50	15.180	>50	>50	>50	>50	0.865	>50	17.528	0.026	5632.6	259.2	1738.4	642.0
MGRM-O-019		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.655	0.155	0.277	>50	0.111	0.119	0.356	0.038	<100	296.7	266.0	467.0
MGRM-O-020		0.010	0.007	0.018	0.015	0.023	0.015	0.011	34.677	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	18.003	0.192	0.097	1.665	2498.0	<100	393.5	190.0
MGRM-O-021		9.334	11.735	11.120	0.040	0.047	0.056	0.014	0.158	0.108	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	33.445	>50	>50	<100	<100	457.5	148.0
MGRM-O-022		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	34.305	>50	>50	>50	<100	<100	<100	<100
MGRM-O-024		0.038	0.186	0.023	>50	0.376	1.945	0.067	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.224	0.586	>50	0.038	355.3	144.4	124.7	399.0
MGRM-O-026		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	32.499	12.512	44.568	>50	0.410	0.405	1.761	23.654	<100	481.4	103.3	<100
MGRM-O-028		0.009	3.338	0.132	>50	>50	>50	>50	0.825	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.721	0.377	1.008	20.234	2938.2	259.0	<100	563.0
MGRM-O-029		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	30.349	>50	>50	0.057	0.192	3.200	0.439	0.636	3.224	1.557	>50	<100	291.4	<100	387.0
MGRM-F1-004		1.685	1.291	1.783	0.035	0.063	0.668	0.027	0.823	0.114	0.211	>50	40.343	0.021	0.013	0.004	0.105	0.361	0.305	0.580	0.175	260.7	874.9	687.6	366.0
MGRM-F1-006		5.328	3.266	6.894	0.361	0.878	7.172	0.763	>50	>50	>50	>50	>50	8.993	12.874	12.341	20.163	13.642	2.856	>50	7.249	<100	147.3	116.8	487.0
MGRM-F1-008		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.065	2.742	>50	>50	>50	0.183	0.124	0.189	0.507	0.228	1.114	1.031	>50	<100	242.1	<100	308.0
MGRM-F1-010		0.016	0.024	0.015	>50	>50	>50	16.663	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	3.321	0.097	0.194	0.013	825.3	420.4	<100	564.0
MGRM-F1-012		1.907	>50	22.322	>50	0.360	>50	0.807	>50	>50	0.910	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.113	0.488	0.256	0.029	573.3	332.3	299.8	1394.0
MGRM-F1-013		0.063	0.152	0.080	>50	>50	>50	12.723	>50	>50	21.000	>50	>50	0.043	0.023	0.013	0.509	0.402	0.170	0.084	1.253	283.9	3405.4	377.4	625.0
MGRM-F1-014		0.092	0.193	0.111	>50	>50	>50	0.277	11.795	>50	>50	>50	>50	0.001	0.001	0.001	0.014	0.049	0.006	0.026	0.020	314.2	6834.9	<100	538.0
MGRM-F1-015	F	28.359	31.437	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.114	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.764	0.387	0.179	>50	<100	143.7	<100	234.0
MGRM-F1-016		0.931	4.808	4.948	>50	>50	>50	1.209	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	17.531	0.547	0.258	0.518	168.3	183.0	<100	467.0
MGRM-F1-017		16.891	>50	>50	>50	>50	>50	11.658	>50	>50	7.788	>50	>50	38.829	23.465	29.279	>50	0.286	1.077	2.383	>50	<100	279.4	<100	832.0
MGRM-F1-018		0.049	0.563	0.054	>50	14.941	3.586	0.923	>50	>50	>50	>50	>50	0.739	0.404	0.701	>50	1.020	0.653	0.827	0.619	770.0	518.5	151.2	391.0
MGRM-F1-020		0.167	0.321	0.051	>50	>50	>50	0.355	9.729	>50	0.168	9.311	1.931	1.152	0.824	0.980	8.929	0.915	1.890	5.987	6.396	305.4	220.8	<100	306.0
MGRM-F1-021		0.099	2.301	0.387	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.965	>50	>50	>50	>50	>50	>50	8.038	0.039	0.031	>50	227.5	585.2	218.7	819.0
MGRM-F1-022		0.104	0.277	0.675	>50	>50	>50	4.545	>50	>50	0.944	2.418	6.231	0.114	0.040	0.083	0.383	0.069	0.064	0.073	0.028	350.0	1394.4	221.3	638.0
MGRM-F1-023		0.097	0.154	0.055	0.012	0.009	0.119	0.007	0.059	>50	0.089	>50	>50	0.307	0.502	0.972	1.163	5.879	0.382	0.171	>50	362.3	337.3	574.5	2127.3

Tabla 58E.

		CI_{50} (µg/mL)[a]																				CI_{50} (1/dilución)[b]			
Aislado	Subtipo	PGT-121	PGT-122	PGT-123	PGT-125	PGT-126	PGT-127	PGT-128	PGT-130	PGT-131	PGT-135	PGT-136	PGT-137	PGT-141	PGT-142	PGT-143	PGT-144	PGT-145	VRC01	PGV04	PG9	#17	#84	#36	#39
MGRM-G-001	G	0.004	0.005	0.009	0.033	0.038	0.113	0.019	0.198	0.404	0.393	8.113	41.703	0.392	0.382	0.423	>50	0.029	0.371	>50	0.166	5296.0	557.6	635.9	169.0
MGRM-G-004		0.115	2.146	0.181	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	688.5	157.8	107.3	574.0
MGRM-G-006		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.043	0.019	0.031	3.843	0.286	0.055	0.083	1.983	<100	548.1	<100	<100
MGRM-G-009		0.039	0.514	33.546	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	1.898	2.811	2.968	>50	0.982	0.073	0.043	10.704	160.3	336.3	<100	345.0
MGRM-G-011		3.167	31.299	14.980	>50	7.318	>50	8.212	>50	>50	>50	>50	>50	0.206	0.046	0.074	1.577	0.039	0.065	0.780	0.335	<100	641.1	<100	891.0
MGRM-G-013		3.991	3.448	3.969	>50	48.845	7.599	0.995	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.563	0.168	>50	100.5	561.4	480.3	629.0
MGRM-G-014		0.009	0.008	0.005	0.007	0.009	0.009	0.004	2.226	4.313	>50	>50	>50	0.222	0.076	0.107	0.562	0.144	0.056	0.056	16.478	3533.5	389.5	1058.8	295.0
MGRM-G-015		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	10.465	0.548	0.333	6.599	<100	<100	<100	286.0
MGRM-G-016		>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	4.590	8.170	7.600	>50	0.051	0.063	0.019	1.363	<100	681.8	186.0	448.0
MGRM-G-017		0.004	0.032	0.026	>50	>50	>50	0.319	>50	>50	0.137	>50	34.985	0.164	0.125	0.107	9.972	0.205	0.124	0.065	0.104	1582.3	761.7	282.9	420.0
MGRM-G-019		0.011	0.016	0.008	>50	0.018	0.429	0.010	27.938	>50	0.145	44.285	0.126	20.310	5.949	4.773	>50	0.041	0.060	0.027	14.559	1416.7	253.3	354.8	524.0
MGRM-G-024		0.014	0.033	0.032	>50	>50	>50	0.095	5.838	10.730	0.062	0.152	0.051	0.091	0.054	0.048	7.923	0.060	0.025	0.013	0.163	1877.4	388.2	131.5	516.0
MGRM-G-025		0.003	0.079	0.046	>50	17.054	19.279	0.017	8.452	7.750	0.592	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	0.292	1.606	>50	396.1	129.5	164.2	213.0
MGRM-G-027		0.124	0.606	0.182	34.414	0.875	>50	0.313	4.137	2.904	0.052	45.222	0.228	>50	>50	>50	>50	0.433	0.360	0.125	0.007	289.0	140.8	143.4	676.0
MGRM-G-028		0.014	0.010	0.008	0.012	0.012	0.032	0.008	0.074	0.486	>50	>50	>50	24.888	30.339	42.988	>50	0.046	0.164	0.352	0.891	2765.4	522.4	1291.4	621.0
aMLV	negativo	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	<100	<100	<100	<100

[a] Cuadros blancos indican un CI_{50} de >50 µg/mL, cuadros verdes indican 50 µg/mL > CI_{50} >10 µg/mL, cuadros amarillos indican 10 µg/mL > CI_{50} >1 µg/mL, cuadros color naranja indican 1 µg/mL > CI_{50} >0,1 µg/mL y cuadros rojos indican CI_{50} <0,1 µg/mL.

[b] Cuadros blancos indican un CI_{50} de <1:100 dilución, cuadros verdes indican 1:100> CI_{50} > 1:150, cuadros amarillos indican 1:150 > CI_{50} > 1:500, cuadros color naranja indican 1:500 > 1:1000 y cuadros rojos indican CI_{50} >1:1000 dilución

Tabla 59. Actividad de unión PGT mAbs.

		CE_{50} (µg/ml)[a]			
Donante	mAb	WT JR-FL gp120	JR-FL gp120 ΔV1/ΔV2	JR-FL gp120 ΔV3	JR-FL gp120 tratado con Endo H
#17	121	0.2	0.2	>10	>10
	122	0.3	0.3	>10	>10
	123	0.2	0.3	>10	>10
#36	125	0.2	0.6	>10	>10
	126	0.1	0.3	>10	>10
	127	0.1	0.7	>10	>10
	128	0.1	0.3	7.8	>10
	130	0.2	>10	>10	>10
	131	0.4	>10	>10	>10
#39	135	0.1	0.1	0.2	>10
	136	0.2	0.3	0.1	>10
	137	0.1	0.2	0.1	>10

[a] La unión fue evaluada por ELISA, valores CE_{50} fueron derivados por análisis de regresión no lineal.
Las cajas se codifican por color de la siguiente manera: rojo, CE_{50}<1,0 µg/ml <CE_{50}<10 µg/ml; gris, CE_{50}>10 µg/ml.
Experimentos fueron realizados en duplicado y los datos representan un promedio de al menos dos experimentos independientes.

Muchos de los mAbs relacionados clonalmente mostraron diferentes grados de potencia de neutralización global. Por ejemplo, las CI_{50}s medias de los PGT 131, 136, 137 y 144 fueron aproximadamente de 10 a 50 veces más altas que las de sus clones hermanos relacionados somáticamente (Tabla 61). Además, en algunos casos, los mAb relacionados somáticamente exhibieron una neutralización similar potencia, pero diferentes grados de neutralización, contra el panel de virus probados (Tablas 58A- E y Tabla 61). Por ejemplo, PGT-128 neutralizó con una potencia global comparable pero una amplitud de neutralización significativamente mayor que los mAb PGT-125, -126 y -127

relacionados clonalmente (Tablas 58A-E y Tabla 61). En general, estas observaciones sugieren que la amplitud de neutralización del suero puede desarrollarse a partir de la selección sucesiva de mutantes somáticos que se unen a un epítopo modificado o una conformación de envoltura (Env) ligeramente diferente expresada en variantes de escape de virus. Además, estos resultados indican que la amplitud y potencia de neutralización sérica completa puede estar mediada por un pequeño número de mAbs seleccionados secuencialmente que se unen a epítopos distintos, pero superpuestos, expresados diferencialmente en varios aislamientos. A este respecto, las variantes somáticas de anticuerpos podrían "deslizarse" alrededor de la superficie de la espiga Env. La comparación de los perfiles de neutralización de los mAbs aislados de un donante dado con los perfiles de los sueros reveló que los mAbs aislados podrían recapitular en gran medida la amplitud y potencia de neutralización de suero correspondientes (Figs. 33a y 37).

Se determinaron los epítopos reconocidos por los bnMAbs recién aislados. Los ensayos de unión a ELISA indicaron que los PGT 121-123, 125-128, 130, 131 y 135-137 se unieron a gp120 monomérico (Tabla 59). En contraste, los PGT 141-145 bnMAbs exhibieron una fuerte preferencia por Env-VIH-1 trimérico unido a membrana (Figura 38). En base a este resultado, se postuló que estos bnMAbs se unieron a epítopos cuaternarios similares a los de los bnMAbs PG9 y PG16 recientemente descritos (Walker, LM, et al. Science 326, 285-289 (2009)). De hecho, esta hipótesis fue confirmada por estudios de competencia, sensibilidad N160K y, para PGT 141-144, una incapacidad para neutralizar los pseudovirus JR-CSF que expresan glicanos homogéneos Man 9 GlcNAc 2 (Walker, LM, et al. PLoS Pathog 6 (2010)) (Fig. 39).

Para definir los epítopos reconocidos por los anticuerpos PGT restantes, los ensayos ELISA de competición se llevaron a cabo con un panel de anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes bien caracterizados (Fig. 34a). Inesperadamente, todos los anticuerpos restantes (PGT 121-123, 125-128, 130, 131, 135-137) compitieron con el bnMAb 2G12 específico de glucano. Este resultado fue sorprendente dado que 2G12 había formado previamente su propio grupo de competencia único. Todos los mAb, excepto los PGT 135, 136 y 137, también compitieron con un mAb específico del bucle V3 y no se unieron a gp120 ⊗ V3, lo que sugiere que sus epítopos estaban cerca o contiguos al bucle V3 (Fig. 34a y Tabla 59) La desglicosilación de gp120 con Endo H abolió la unión de todos los mAbs, lo que indica que ciertos glucanos de oligomanosa fueron importantes para el reconocimiento del epítopo (Tabla 59). La competencia de estos mAbs con 2G12 y la falta de unión a la gp120 desglicosilada nos llevaron a investigar si estos anticuerpos contactaban a los glucanos directamente. El análisis de la matriz de Glycan reveló que los PGT 125-128 y 130 se unieron específicamente a Man 8 GlcNAc 2 y Man 9 GlcNAc 2, mientras que los anticuerpos restantes no mostraron unión detectable a glucanos con alto contenido de manosa (Fig. 34b). Curiosamente, la unión de PGT 125-128, 130 a gp120 fue competida por Man 9 pero, a diferencia de 2G12, no fue competida por manosa monomérica o Man 4 (brazo D1 de Man 9 GlcNAc 2) (Fig. 34c y 34d), lo que sugiere Un modo diferente de reconocimiento de glucano. Además, en contraste con 2G12, no se encontró evidencia de intercambio de dominio y los fragmentos Fab monoméricos exhibieron una potente actividad neutralizante (Fig. 41).

Para definir mejor los epítopos reconocidos por los mAbs, se evaluó la actividad neutralizante contra un panel grande de variantes de JR-CSF de VIH-1 que incorporan sustituciones de alanina individuales usando una única ronda de ensayo de replicación de pseudovirus (Tabla 60). En el panel de mutantes, los glicanos unidos a N en las posiciones 332 y/o 301 fueron importantes para la neutralización por los PGT 125-128, 130 y 131, lo que sugiere su participación directa en la formación del epítopo. La aparente dependencia de tan pocos glicanos sugiere que, aunque los PGT 125-128, 130 y 131 contactan a los glicanos Man 8-9 GlcNAc 2 directamente, su disposición en el contexto de gp120 es crítica para el reconocimiento de glicanos de alta afinidad y la potencia de neutralización. Esto se destaca aún más por la incapacidad de los PGT Mabs para neutralizar SIVmac239, VIH-2 o VHC, que muestran un alto nivel de glicosilación. Aunque los PGT 121-123 no lograron exhibir una unión detectable a los glucanos con alto contenido de manosa y competir con los azúcares de manosa (Fig. 40), las únicas sustituciones que abolieron completamente la neutralización por estos mAbs fueron aquellas que resultaron en la eliminación del glucano en la posición 332. Aunque se requerirán estudios estructurales para definir completamente los epítopos reconocidos por estos anticuerpos, el resultado anterior sugiere que los mabs PGT 121-123 se unen a un epítopo de proteína a lo largo del esqueleto del polipéptido gp120 que depende conformacionalmente del glucano N332 o que el glucano contribuye más fuertemente a la unión en el contexto de la proteína intacta.

Tabla 60A. Actividad neutralizante de PGT mAbs contra un panel de mutantes de alanina de JR-CSF.

		Incremento CI_{50} fold relativo a tipo silvestre[c]									
Mutación[a]	Dominio gp120[b]	PGT-121	PGT-122	PGT-123	PGT-125	PGT-126	PGT-127	PGT-128	PGT-130	PGT-131	PGT-135
D113A	C1	1.2	1.0	1.1	1.1	1.2	0.3	0.5	0.8	ND	0.8
V120A		0.8	1.2	1.1	0.5	0.7	1.5	1.4	0.8	0.7	1.4
L125A		0.9	2.4	2.5	1.6	1.2	1.4	2.9	2.5	2.5	0.9
V127A		0.7	1.0	1.2	0.9	1.3	2.5	1.1	0.8	0.6	1.4
N134A	V1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	1.0	1.2	0.6	0.5	0.2
N156A	V2	0.9	1.1	6.2	3.6	1.8	1.6	0.4	1.5	1.0	0.3
N160K		1.1	1.1	1.0	0.5	0.5	0.8	1.0	3.4	0.4	7.7
T162A		0.3	0.6	0.7	0.5	0.6	1.1	1.1	0.6	0.6	0.9
I165A		3.3	3.0	2.2	2.3	2.5	1.7	2.1	3.2	2.4	4.0
R166A		1.4	0.9	0.9	1.5	1.0	1.6	2.7	1.2	1.6	0.9
D167A		1.0	1.1	1.2	1.7	1.6	1.6	0.3	1.2	1.2	0.7
K168A		1.5	0.8	0.8	0.9	0.7	1.9	1.1	1.2	1.7	0.4
E172A		1.4	1.0	1.1	1.8	0.7	2.1	2.5	1.4	ND	1.3
Y177A		1.4	2.4	2.4	1.1	0.9	2.9	1.4	3.6	5.3	0.3
L179A		1.9	1.1	1.2	1.3	2.6	2.5	2.8	2.4	4.8	1.2
V182A		2.1	2.2	2.8	1.3	1.4	1.6	1.2	1.2	1.1	1.5
D185A		1.0	1.8	1.9	0.6	1.0	2.0	1.5	0.9	0.7	1.3
N188A		0.8	1.0	1.1	0.7	0.8	0.8	1.3	1.0	0.9	0.4
N197A	C2 (V1/V2troncal)	1.1	1.4	1.4	1.0	1.1	0.6	1.0	1.2	1.1	0.3
S199A		0.8	1.0	1.1	0.7	0.8	3.0	1.0	0.9	1.6	0.3
T202A		1.2	1.5	1.2	0.8	0.8	1.8	1.1	1.2	2.7	1.8
F210A	C2	1.5	2.6	2.8	1.4	1.5	0.8	0.8	1.7	1.0	1.3
N241A		0.5	1.4	0.8	0.5	0.6	0.6	0.7	0.6	0.7	0.1
N262A		1.1	1.1	0.5	0.9	1.0	1.4	1.6	0.7	0.4	2.1
N276A		0.8	1.4	1.1	0.9	0.9	1.6	0.6	1.0	0.8	2.5

Tabla 60B.

		Incremento CI_{50} fold relativo a tipo silvestre[c]									
Mutación[a]	Dominio gp120[b]	PGT-121	PGT-122	PGT-123	PGT-125	PGT-126	PGT-127	PGT-128	PGT-130	PGT-131	PGT-135
V292A	V3	2.7	1.3	1.7	3.3	5.0	0.9	2.1	0.9	1.4	2.0
N295A		0.6	0.7	1.2	0.8	0.9	2.3	1.0	0.7	2.1	>18
T297A		0.7	0.6	0.3	0.9	0.8	1.7	1.1	0.9	1.2	>30
P299A		0.2	0.5	0.7	0.2	0.2	0.2	1.2	0.8	2.0	0.36
N301A		0.4	0.4	1.0	213	314	>250	10.7	>1000	>170	0.5
N302A		0.7	1.1	1.3	0.7	0.9	3.0	1.5	1.1	1.0	0.8
T303A		0.7	2.5	1.1	>250	>250	>500	>500	>250	>170	0.3
R304A		1.7	0.7	0.7	1.9	1.8	0.4	0.7	2.5	1.5	0.7
K305A		1.9	3.0	1.9	1.9	1.0	2.6	1.8	6.9	ND	0.2
S306A		0.7	0.5	0.5	1.2	0.7	0.6	1.1	1.5	0.7	0.4
I307A		3.7	3.8	5.9	5.0	1.8	10.2	3.7	1000.0	>170	0.3
I309A		1.1	2.1	1.6	1.0	1.2	6.0	2.8	>77.9	8.8	0.3
P313A		0.5	0.4	0.2	0.3	0.4	1.3	1.0	0.3	0.52	0.5
R315A		0.9	0.5	0.7	0.9	1.0	0.3	0.4	0.6	0.7	1.8
F317A		1.7	3.4	3.1	1.8	1.0	0.2	0.8	17.0	96	0.5
T319A		1.3	0.5	0.4	1.1	0.8	1.0	0.5	1.6	0.9	0.4
T320A		1.2	0.7	0.7	0.8	0.6	1.8	1.0	0.9	4.5	0.5
E321aA		0.3	0.4	0.6	1.0	0.6	1.9	1.3	1.7	1.8	0.8
I323A		1.9	2.2	1.0	0.9	0.9	4.0	3.0	0.8	38.0	1.5
G324A		16.6	12.5	14.5	1.7	3.3	ND	ND	>50	ND	0.4
D325A		2.0	44.0	64.0	0.4	0.5	0.93	0.5	>1000	>170	0.5
I326A		0.7	0.6	0.4	0.9	0.8	3.5	1.6	1.3	1.7	1.2
R327A		2.5	1.7	1.7	2.1	2.2	1.8	2.5	2.4	19.0	0.67
H330A		0.8	0.5	0.3	0.7	0.5	0.5	0.3	0.9	0.5	>250
N332A		>200	>200	>200	2.0	181	>100	1.4	0.6	0.5	>250
S334A		>50	>50	>50	0.8	>30	>500	1.4	0.5	0.4	>30
Q337A	C3	1.0	0.5	0.5	0.8	0.4	0.5	0.7	1.0	1.3	2.1
N339A		0.5	0.4	0.8	0.9	0.6	1.1	0.8	0.2	1.0	1.2
T341A		0.5	0.3	0.3	1.1	0.5	1.7	1.3	0.8	1.3	0.6
K343A		0.6	0.3	0.3	0.7	1.2	1.0	1.0	1.1	1.1	1.1
R350A		0.8	0.6	0.5	0.6	0.7	1.1	1.0	0.5	1.3	0.9
N355A		1.4	0.8	0.5	1.2	0.2	1.4	0.7	1.3	2.3	0.8
N386A		1.3	1.2	1.4	0.8	0.9	0.6	1.1	0.1	1.1	0.3
S387A		0.5	0.9	0.9	0.6	0.6	1.0	1.2	0.7	1.1	0.6
T388A		0.9	0.3	0.2	0.6	0.6	0.5	1.0	1.0	0.6	0.1

Tabla 60C.

		Incremento CI_{50} fold relativo a tipo silvestre[c]									
Mutación[a]	Dominio gp120[b]	PGT-121	PGT-122	PGT-123	PGT-125	PGT-126	PGT-127	PGT-128	PGT-130	PGT-131	PGT-135
N392Q	V4	0.9	1.0	1.0	1.2	1.6	1.1	0.9	1.2	0.4	>250
S393A		0.6	0.5	0.6	0.5	0.5	1.2	1.4	0.7	1.1	0.9
T394A		0.2	0.6	0.4	0.6	0.6	1.6	3.0	1.2	0.9	>75
W395A		0.5	0.4	0.4	0.9	0.6	1.6	0.8	0.6	0.5	0.6
N396A		1.3	1.1	1.2	1.6	1.7	2.4	0.9	1.0	0.9	1
N411A		0.4	0.7	0.5	0.5	0.7	0.8	0.7	0.6	0.6	0.2
T413A		0.5	0.8	0.4	0.5	0.7	0.8	1.0	0.6	0.6	0.3
I414A		0.5	0.5	0.3	0.3	0.4	2.2	1.4	0.7	1.0	1.2
I415A		0.6	0.4	0.4	0.3	0.3	2.1	0.7	0.6	0.6	5
L416A		0.6	1.0	0.9	0.8	0.8	1.0	1.1	1.0	1.0	1.2
D417A		0.7	0.5	0.7	0.5	1.0	0.4	0.5	1.0	1.0	5.0
R419A	C4	1.8	0.8	0.7	1.0	1.2	2.5	0.5	2.6	1.7	3.9
I420A		3.3	3.5	3.2	1.1	0.6	1.8	0.8	9.8	153	1.4
K421A		1.3	1.2	0.9	1.2	0.7	1.5	2.0	2.9	11.0	0.3
Q422A		1.2	1.1	0.8	1.2	1.1	0.1	0.2	1.0	1.9	0.8
I423A		3.3	2.8	1.5	5.0	1.1	0.5	2.6	>1000	>80	0.1
I424A		0.9	0.8	0.5	0.7	0.4	2.0	1.3	3.9	4.8	0.1
E466A	V5	1.2	0.9	0.60	1.6	1.4	0.9	0.6	1.7	1.7	0.5
F468A		0.8	1.0	0.50	1.0	0.7	3.0	0.5	0.4	1.6	1.1
P470A		0.9	2.1	0.8	1.6	2.7	1.0	0.6	2.4	1.0	0.8
G471A		0.8	1.8	1.3	1.0	1.2	1.2	0.9	0.8	1.2	3
D474A		1.3	1.8	1.1	1.4	3.3	1.5	0.8	2.0	1.6	1.2
R476A		1.1	0.9	2.0	1.9	1.5	1.2	0.7	1.3	1.0	0.8
D477A		1.9	0.9	2.3	3.4	1.1	1.7	0.7	1.1	1.0	1.5
N478A		0.8	0.9	0.6	1.5	1.0	1.2	0.8	0.8	1.0	0.7
R480A		0.8	1.4	1.7	2.1	1.9	0.2	0.1	1.0	1.5	1.4

[a] Numeración de aminoácidos se base en la secuencia de VIH-1_{HxB2}.
[b] C se refiere a dominios constantes y V se refiere a bucles variables.
[c] Actividad de neutralización se informa como incremento en valor CI_{50} relativo a WT JR-CSF y se calculó utilizando la ecuación (CI_{50} mutante / CI_{50} WT). Gris: sustituciones que tuvieron un efecto despreciable en la actividad de neutraliación, amarillo: incremento de CI_{50} de 10-40 fold, rojo: incremento de CI_{50} de >40 fold. Experimentos fueron realizados en duplicado y los valores representan un promedio de al menos dos experimentos independientes.

Las vacunas contra agentes patógenos con baja diversidad antigénica, como el virus de la hepatitis B (VHB) o el sarampión, comúnmente alcanzan una eficacia del 90-95% (Plotkin. Vaccines (Elsevier Health Sciences, Filadelfia, 2008)). De manera similar, la vacuna contra la influenza logra una eficacia del 85-90% en años cuando la vacuna y la cepa circulante coinciden bien (Bridges, CB, et al. JAMA 284, 1655-1663 (2000); Herrera, GA, et al. Vaccine 25, 154-160 (2007)). Sin embargo, la eficacia cae severamente en años cuando hay un desajuste entre la vacuna y la cepa circulante. En el caso del VIH, la diversidad global de los virus circulantes es tal que la coincidencia entre los anticuerpos profilácticos y los virus circulantes, es decir, la cobertura viral de los anticuerpos, será crucial para el grado de eficacia de los enfoques de profilaxis activa o pasiva. Hasta la fecha, aunque el reciente rastro RV144 ha llevado a especular que se puede lograr cierto grado de protección contra el VIH a través de actividades extraneutralizantes de anticuerpos, como la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos o la fagocitosis, la evidencia más fuerte para la protección es para neutralizar anticuerpos en modelos de primates no humanos que utilizan el desafío del virus de inmunodeficiencia humana simia (SHIV) (Parren, PW, et al. J Virol 75, 8340-8347 (2001); Nishimura, Y., y otros J Virol 76, 2123-2130 (2002); Hessell, AJ, y col. Nat Med 15, 951-954 (2009); Hessell, AJ, y col. PLoS Pathog 5, e1000433 (2009); Willey, R., y col. AIDS Res Hum Retroviruses 26, 89-98 (2010)).

La administración pasiva de anticuerpos neutralizantes en modelos animales sugiere que a menudo se requiere un título de suero de aproximadamente o más de 100 veces el CI_{50} para lograr un nivel significativo de protección (Parren, PW, et al. J Virol 75, 8340- 8347 (2001); Nishimura, Y., y otros J Virol 76, 2123-2130 (2002); Hessell, AJ, y otros Nat Nat 15, 951-954 (2009); Hessell, AJ, y otros PLoS Pathog 5, e1000433 (2009); Willey, R., y col., AIDS Res Hum Retroviruses 26, 89-98 (2010)). Por lo tanto, si una vacuna provoca una concentración de bNAb en suero del orden de 10 µg/ml, y si se supone una relación de CI_{50}: suero protector de 1:100, entonces la protección se lograría con bNAb CI_{50} es menor que 0,1 µg/ml. Como segundo escenario conservador, para una relación CI_{50}: suero protector de 1: 500, se lograría protección contra virus para los cuales la bNAb CI_{50} es inferior a 0,02 µg/ml. Como se muestra en la Figura 33b-d, aunque varios bnMAbs muestran amplitud a altas concentraciones, la cobertura viral a menudo cae bruscamente a concentraciones más bajas. Por lo tanto, si se obtienen o se administran por separado, solo los Abs más potentes, como 121 y 128, podrían lograr un nivel significativo de cobertura viral, en particular a las concentraciones correspondientes al escenario más conservador dado anteriormente. Como los bnMAbs muestran una amplitud diferente y, en algunos casos, complementaria, analizamos la cobertura lograda por las combinaciones de anticuerpos. Para las dos relaciones de concentración sérica CI_{50}: protectora anteriores, una combinación de PGV04 y VRC01, los dos bnMAbs CD4bs más potentes, proporcionarían protección contra el 50% y el 3% de los virus, respectivamente (Fig. 33c). Por el contrario, para una vacuna que induce anticuerpos con alta potencia y amplitud favorable y no superpuesta, como 128 y 145, la cobertura se lograría contra 70% y 40% de virus para los dos escenarios (Fig. 33d). Varias combinaciones de dos bnMAbs, incluidas las dirigidas a epítopos

superpuestos, pueden proporcionar este grado de cobertura (Figura 44). En adición, una combinación de todas las bnMAbs cubriría 89% y 62% de los virus, de manera correspondiente. La cobertura contra una proporción tan grande de virus probablemente tendría un impacto importante en la pandemia.

En resumen, una vacuna eficaz contra el VIH-1 puede requerir la obtención de una combinación de potentes anticuerpos neutralizantes complementarios. La demostración de que se puede aislar un gran número de bNAbs potentes y diversos de varios individuos diferentes proporciona motivos para un renovado optimismo de que se pueda lograr una vacuna basada en anticuerpos. Críticamente, la aplicación instantánea proporciona la gran cantidad requerida de bNAbs potentes y diversos que comprenden una vacuna basada en anticuerpos.

Sumario de métodos

Los sobrenadantes de células B de memoria activada se seleccionaron en un formato de alto rendimiento para la actividad de neutralización usando un ensayo de micro-neutralización, como se describe (Walker, LM, et al. Science 326, 285-289 (2009)). Las regiones variables de la cadena pesada y ligera se aislaron de los lisados de células B de éxitos neutralizantes seleccionados por transcripción inversa a partir de ARN seguido de amplificación por PCR multiplex usando conjuntos de cebadores de genes V específicos de la familia. Para algunos anticuerpos, se usaron métodos de clonación tradicionales para el aislamiento de anticuerpos, como se describe (Walker, LM, et al. Science 326, 285-289 (2009)). Para otros anticuerpos, los amplicones de cada lisado se marcaron de forma única con secuencias de identificador multiplex (MID) y 454 regiones de secuenciación (Roche). Los ensayos de neutralización de pseudovirus de replicación única y los ensayos de unión a la superficie celular se realizaron como se describió anteriormente (Walker, LM, et al. Science 326, 285-289 (2009); Pantophlet, R., y otros J Virol 77, 642-658 (2003); Li, M., et al. J Virol 79, 10108-10125 (2005)). Las reactividades de glucano se perfilaron en un microarray de glucano impreso (versión 5,0 del Consortium for Functional Glycomics (CFG)) como se describió anteriormente (Blixt, O., et al. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 101, 17033-17038 (2004)).

Anticuerpos y antígenos

El Consorcio de Anticuerpos Neutralizantes de IAVI adquirió los siguientes anticuerpos y reactivos: anticuerpo 2G12 (Polymun Scientific, Viena, Austria), anticuerpo F425/b4E8 (proporcionado por Lisa Cavacini, Centro Médico Beth Israel Deaconess, Boston, MA)), CD4 soluble (Progenics, Tarrytown, NY), HxB2 gp120, SF162 gp120, BaL gp120, JR-FL gp120, JR-CSF gp120 y YU2 gp120 (proporcionado por Guillaume Stewart-Jones, Oxford University). La ADA gp120 purificada se produjo en el laboratorio de Robert Doms, Universidad de Pennsylvania. Fab X5 se expresó en *E. coli* y purificado utilizando una columna de afinidad específica Fab antihumana. gp120 JRFL desglicosilado se expresó en células HEK 293S $GnTI^{-/-}$ y se trató con Endo H (Roche).

Donantes

Los donantes identificados para este estudio fueron seleccionados del estudio patrocinado por IAVI, Protocolo G (Simek, MD, et al. J Virol 83, 7337-7348 (2009)). La elegibilidad para la inscripción en el Protocolo G se definió como: hombre o mujer de al menos 18 años de edad con infección por VIH documentada durante al menos tres años, clínicamente asintomática en el momento de la inscripción y que actualmente no reciben terapia antirretroviral. La selección de individuos para la generación de anticuerpos monoclonales se basó en un algoritmo analítico y de detección de alto rendimiento de orden de rango (Simek, MD, et al. J Virol 83, 7337-7348 (2009)). Los voluntarios fueron identificados como neutralizadores de élite basados en una actividad neutralizadora amplia y potente contra un panel de pseudovirus de clado cruzado (Simek, MD, et al. J Virol 83, 7337-7348 (2009)).

Aislamiento de MAbs

El método para aislar MAbs humanos de las células B de memoria en circulación se ha descrito previamente (Walker, LM, et al. Science 326, 285-289 (2009)). Las células IgG^+ B superficiales sembradas a una densidad casi clonal en microplacas de 384 pocillos se activaron en cultivo a corto plazo. Los sobrenadantes se seleccionaron para determinar la actividad de neutralización frente a 2-4 virus seudotipados para los cuales se detectó actividad de neutralización a títulos elevados en el suero del donante. Las regiones variables de la cadena pesada y ligera se aislaron de los lisados de células B de éxitos neutralizantes seleccionados por transcripción inversa a partir de ARN seguido de amplificación por PCR multiplex usando conjuntos de cebadores de genes V específicos de la familia. Los amplicones de cada lisado se marcaron de manera única con secuencias de identificador multiplex (MID) y 454 regiones de secuenciación (Roche, Indianápolis, IN). Se realizó una agrupación normalizada de cadenas gamma, kappa y lambda en base a la cuantificación de imágenes de gel de agarosa y la agrupación se analizó mediante secuenciación 454 Titanium®. Las secuencias de consenso de las cadenas VH y VL se generaron usando el Analizador de Variante Amplicon (Roche) y se asignaron a pozos de cultivo de células B específicas decodificando las etiquetas MID. Cadenas VH y VL seleccionadas se sintetizaron y se clonaron en vectores de expresión con el dominio constante apropiado de IgG1, IgG3 □o IgG4. Los anticuerpos monoclonales se reconstituyeron mediante transfección transitoria en células HEK293 seguido de purificación a partir de sobrenadantes de cultivo libres de suero.

Tabla 62

Donante	Anticuerpo	Cadena	Cebador	Secuencia (Dirección es 5'-3' para los cebadores de avance/detección o reversa/antisentido)	SEQ ID NO:
584	PGT-141	Pesada	Avance - VH1	ACTATGGACTGGATTTGGAGGATC	585
584	PGT-142	Pesada	Avance - VH1	ACTATGGACTGGATTTGGAGGATC	585
584	PGT-143	Pesada	Avance - VH1	ACTATGGACTGGATTTGGAGGATC	585
584	PGT-144	Pesada	Avance - VH1	ACTATGGACTGGATTTGGAGGATC	585
584	PGT-145	Pesada	Avance - VH1	ACTATGGACTGGATTTGGAGGATC	585
517	PGT-121	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
517	PGT-122	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
517	PGT-123	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
517	PGT-124	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
517	PGT-133	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
517	PGT-134	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
196	PGT-125	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
196	PGT-126	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
196	PGT-127	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
196	PGT-128	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
196	PGT-130	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
196	PGT-131	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
196	PGT-132	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
196	PGT-135	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
196	PGT-138	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
196	PGT-139	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
039	PGT-135	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
039	PGT-136	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
039	PGT-137	Pesada	Avance - VH4	AACATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT	586
584	PGT-141	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
584	PGT-142	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
584	PGT-143	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
584	PGT-144	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
584	PGT-145	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
517	PGT-121	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
517	PGT-122	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
517	PGT-123	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
517	PGT-124	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
517	PGT-133	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
517	PGT-134	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
196	PGT-125	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
196	PGT-126	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
196	PGT-127	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
196	PGT-128	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
196	PGT-130	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
196	PGT-131	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
196	PGT-132	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
196	PGT-135	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
196	PGT-138	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
196	PGT-139	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
039	PGT-135	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
039	PGT-136	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
039	PGT-137	Pesada	Inverso	GGAAGTAGTCCTTGACCAGGCAGC	587
584	PGT-141	Ligera	Avance - VK2	ATGAGGCTCCCTGCTCAGCT	588
584	PGT-142	Ligera	Avance - VK2	ATGAGGCTCCCTGCTCAGCT	588
584	PGT-143	Ligera	Avance - VK2	ATGAGGCTCCCTGCTCAGCT	588
584	PGT-144	Ligera	Avance - VK2	ATGAGGCTCCCTGCTCAGCT	588
584	PGT-145	Ligera	Avance - VK2	ATGAGGCTCCCTGCTCAGCT	588
039	PGT-135	Ligera	Avance -VK3	CCCCAGCTCAGCTTCTCTTCC	589
039	PGT-136	Ligera	Avance -VK3	CCCCAGCTCAGCTTCTCTTCC	589
039	PGT-137	Ligera	Avance -VK3	CCCCAGCTCAGCTTCTCTTCC	589

(Continuación)

Donante	Anticuerpo	Cadena	Cebador	Secuencia (Dirección es 5'-3' para los cebadores de avance/detección o reversa/antisentido)	SEQ ID NO:
584	PGT-141	Ligera	Inverso	CCTTGGATAGAAGTTATTCAGC	590
584	PGT-142	Ligera	Inverso	CCTTGGATAGAAGTTATTCAGC	590
584	PGT-143	Ligera	Inverso	CCTTGGATAGAAGTTATTCAGC	590
584	PGT-144	Ligera	Inverso	CCTTGGATAGAAGTTATTCAGC	590
584	PGT-145	Ligera	Inverso	CCTTGGATAGAAGTTATTCAGC	590
039	PGT-135	Ligera	Inverso	CCTTGGATAGAAGTTATTCAGC	590
039	PGT-136	Ligera	Inverso	CCTTGGATAGAAGTTATTCAGC	590
039	PGT-137	Ligera	Inverso	CCTTGGATAGAAGTTATTCAGC	590
196	PGT-125	Ligera	Avance -VL2	CATGGCCTGGGCTCTGCT	591
196	PGT-126	Ligera	Avance -VL2	CATGGCCTGGGCTCTGCT	591
196	PGT-127	Ligera	Avance -VL2	CATGGCCTGGGCTCTGCT	591
196	PGT-128	Ligera	Avance -VL2	CATGGCCTGGGCTCTGCT	591
196	PGT-130	Ligera	Avance -VL2	CATGGCCTGGGCTCTGCT	591
196	PGT-131	Ligera	Avance -VL2	CATGGCCTGGGCTCTGCT	591
196	PGT-132	Ligera	Avance -VL2	CATGGCCTGGGCTCTGCT	591
196	PGT-135	Ligera	Avance -VL2	CATGGCCTGGGCTCTGCT	591
196	PGT-138	Ligera	Avance -VL2	CATGGCCTGGGCTCTGCT	591
196	PGT-139	Ligera	Avance -VL2	CATGGCCTGGGCTCTGCT	591
517	PGT-121	Ligera	Avance -VL3	CCATGGCCTGGATCCCTCT	592
517	PGT-122	Ligera	Avance -VL3	CCATGGCCTGGATCCCTCT	592
517	PGT-123	Ligera	Avance -VL3	CCATGGCCTGGATCCCTCT	592
517	PGT-124	Ligera	Avance -VL3	CCATGGCCTGGATCCCTCT	592
517	PGT-133	Ligera	Avance -VL3	CCATGGCCTGGATCCCTCT	592
517	PGT-134	Ligera	Avance -VL3	CCATGGCCTGGATCCCTCT	592
196	PGT-125	Ligera	Inverso	CCTTCATGCGTGACCTGGCAGC	593
196	PGT-126	Ligera	Inverso	CCTTCATGCGTGACCTGGCAGC	593
196	PGT-127	Ligera	Inverso	CCTTCATGCGTGACCTGGCAGC	593
196	PGT-128	Ligera	Inverso	CCTTCATGCGTGACCTGGCAGC	593
196	PGT-130	Ligera	Inverso	CCTTCATGCGTGACCTGGCAGC	593
196	PGT-131	Ligera	Inverso	CCTTCATGCGTGACCTGGCAGC	593
196	PGT-132	Ligera	Inverso	CCTTCATGCGTGACCTGGCAGC	593
196	PGT-135	Ligera	Inverso	CCTTCATGCGTGACCTGGCAGC	593
196	PGT-138	Ligera	Inverso	CCTTCATGCGTGACCTGGCAGC	593
196	PGT-139	Ligera	Inverso	CCTTCATGCGTGACCTGGCAGC	593
517	PGT-121	Ligera	Inverso	CCTTCATGCGTGACCTGGCAGC	593
517	PGT-122	Ligera	Inverso	CCTTCATGCGTGACCTGGCAGC	593
517	PGT-123	Ligera	Inverso	CCTTCATGCGTGACCTGGCAGC	593
517	PGT-124	Ligera	Inverso	CCTTCATGCGTGACCTGGCAGC	593
517	PGT-133	Ligera	Inverso	CCTTCATGCGTGACCTGGCAGC	593
517	PGT-134	Ligera	Inverso	CCTTCATGCGTGACCTGGCAGC	593

Expresión y purificación de anticuerpos PGT

Los genes de anticuerpos se clonaron en un vector de expresión y se expresaron transitoriamente con el sistema de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen, Carlsbad, CA). Los anticuerpos se purificaron usando cromatografía de afinidad (Protein A Sepharose Fast Flow, GE Healthcare, Reino Unido). La pureza y la integridad se verificaron con SDS-PAGE.

Ensayos de neutralización

La neutralización mediante anticuerpos monoclonales y sueros de donantes se realizó mediante Monogram Biosciences utilizando una única ronda de ensayo de replicación de pseudovirus como se describió previamente (Richman, DD, et al. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 100, 4144-4149 (2003)). En resumen, los pseudovirus capaces de una única ronda de infección se produjeron mediante la co-transfección de células HEK293 con un plásmido subgenómico, pHIV-1lucu3, que incorpora un gen indicador de luciferasa de luciérnaga y un segundo plásmido, pCXAS que expresaba bibliotecas o clones Env de VIH-1. Después de la transfección, se recogieron pseudovirus y se usaron para infectar líneas celulares U87 que expresan co-receptores CCR5 o CXCR4. Los ensayos de neutralización de

pseudovirus que usan mutantes de alanina JR-CSF VIH-1 se describen completamente en otra parte (Walker, LM, et al. Science 326, 285-289 (2009)). La actividad de neutralización de MAb contra mutantes de alanina JR-CSF de VIH-1 se midió usando un ensayo TZM-BL, como se describe (Walker, LM, et al. Science 326, 285-289 (2009)). Los pseudovirus tratados con kifunensina se produjeron tratando células 293T con kifunensina 25 µm el día de la transfección. Los sobrenadantes de células B de memoria se seleccionaron en un ensayo de microneutralización contra un panel cruzado de aislados de VIH-1 y SIVmac239 (control negativo). Este ensayo se basa en el ensayo de neutralización pseudotipado de VIH-1 de 96 pocillos (Monogram Biosciences) y se modificó para el cribado de 15 µL de sobrenadantes de cultivo de células B en un formato de 384 pocillos.

Ensayos de unión a la superficie celular

Se agregaron cantidades titulantes de anticuerpos a células 293T transfectadas con Env-VIH, se incubaron durante 1 hora a 37°C, se lavaron con tampón FACS y se tiñeron con IgG $F(ab')_2$ antihumana de cabra conjugado con ficoeritina (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA). La unión se analizó usando citometría de flujo, y las curvas de unión se generaron trazando la intensidad de fluorescencia media de la unión al antígeno en función de la concentración de anticuerpos. Para ensayos competidores, se añadieron cantidades de titulación de anticuerpos competidores a las células 30 min antes de añadir MAbs PGT biotinilados a una concentración requerida para dar CE_{50}.

Ensayos de ELISA

Para los ELISA de unión a antígeno, se añadieron diluciones en serie de MAb a los pocillos recubiertos con antígeno y se sondeó la unión con inmunoglobulina de cabra conjugada con fosfatasa alcalina G (IgG) $F(ab')_2$ Ab (Pierce, Rockford, IL). Para los ELISA de competición, se añadieron cantidades de titulación de MAb de la competencia a los pocillos de ELISA recubiertos con gp120 y se incubaron durante 30 minutos antes de añadir MAb de PGT biotinilado a una concentración requerida para dar CI_{70}. Los PGT biotinilados se detectaron usando estreptavidina conjugada con fosfatasa alcalina (Pierce) y se visualizaron usando sustrato de fosfato de p-nitrofenol (Sigma, St. Louis, MO).

Análisis de microarrays de glicanos

Los anticuerpos monoclonales se seleccionaron en una versión 5,0 de microarrays de glicanos impresos del Consortium for Functional Glycomics (CFG) como se describió anteriormente (Blixt, O., et al. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 101, 17033-17038 (2004))). Los anticuerpos se usaron a una concentración de 30 µg/ml y se precomplejaron con un anticuerpo secundario de 15 µg/ml (Fc-rPE anti-humano de cabra, Jackson Immunoresearch) antes de la adición al portaobjetos. Los conjuntos completos de datos de la matriz de glucano para todos los anticuerpos se pueden encontrar en www.functionalglycomics.org en el archivo de datos de CFG en "cfg_rRequest_2250".

Síntesis del dendrón de oligomanosa

Los dendrones de oligomanosa (Man_4D y Man_9D) se sintetizaron mediante cicloadición de alquino-azida catalizada por Cu(I) entre azido oligomanosa y la segunda generación de dendrón de alquinilo tipo AB_3. Los procedimientos detallados y la caracterización se informaron previamente (Wang, SK, et al. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 105, 3690-3695 (2008)).

Fabricación de microarrays gp120

Los portaobjetos de vidrio activados por NHS (portaobjetos Nexterion H, Schott North American) se imprimieron con un alfiler robótico (Arrayit 946) para depositar gp120 JRFL a concentraciones de 750 o 250 µg/ml en tampón de impresión (120 mM fosfato, pH 8,5; que contiene 5% de glicerol y 0,01% de Tween 20). Se utilizaron 12 réplicas para cada concentración. Los portaobjetos impresos se incubaron en una cámara de humedad relativa al 75% durante la noche y se trataron con solución de bloqueo (tampón de bloqueo superbloque en PBS, Thermo) a temperatura ambiente durante 1 h. Los portaobjetos se enjuagaron luego con PBS-T (Tween 20 al 0,05%) y tampón PBS, y se centrifugaron a 200 *g* para eliminar la solución residual de la superficie del portaobjetos.

Ensayo de competición de dendron-gp120 de oligomanosa con MAbs

Se mezclaron dendrones de oligomanosa diluidos en serie con MAb (40 µg/ml) en tampón PBS-BT (BSA al 1% y Tween 20 al 0,05% en PBS). Las mezclas se aplicaron directamente a cada subconjunto en portaobjetos. Después de la incubación en una cámara humidificada durante 1 hora a temperatura ambiente, los portaobjetos se enjuagaron secuencialmente con PBS-T y tampón PBS, y luego se centrifugaron a 200 g. Cada subconjunto se tiñó luego con IgG de cabra antihumano de cabra marcado con Cy3 (7,5 µg/ml en PBSBT) durante 1 hora en una cámara humidificada. Los portaobjetos se enjuagaron secuencialmente con PBS-T y agua demonizada y se centrifugaron a 200 g. La fluorescencia de las matrices finales se fotografió a una resolución de 10 µm (Ex: 540 nm; Em: 595 nm) con un lector de microarrays ArrayWorx (precisión aplicada).

Análisis de secuencia

Los genes de la línea germinal se predijeron usando las herramientas de alineación de secuencia de inmunoglobulina IMGT/V-QUEST (Brochet, X., et al. Nucleic Acids Res 36, W503-508 (2008)) y SoDA2 (Munshaw, S. y Kepler, TB Bioinformatics 26, 867-872 (2010)). Las secuencias relacionadas clonalmente se identificaron mediante genes V de la línea germinal común y largos tramos de N-nucleótidos idénticos.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con Prism 5,0 para Mac (GraphPad, La Jolla, CA). Los virus que no están neutralizados a una CI50 o CI90 <50 µg/ml recibieron un valor de 50 µg/ml para los cálculos medios. Para las combinaciones de anticuerpos, un virus se contaba como cubierto si al menos uno de los MAb se neutralizaba según las concentraciones individuales (CI_{50}). Este enfoque no tiene en cuenta la aditividad y, por lo tanto, subestima la potencia de neutralización de las combinaciones de anticuerpos.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> THERACLONE SCIENCES, INC. LA INICIATIVA INTERNACIONAL DE VACUNAS PARA EL SIDA DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SCRIPPS

<120> ANTICUERPOS DE NEUTRALIZACIÓN DE ANTICUERPOS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

<130> 43831,99,2001

<140> PCT/US11/049880
<141> 2011-08-31

<150> 61/515,548
<151> 2011-08-05

<150> 61/476,978
<151> 2011-04-19

<150> 61/386,940
<151> 2010-09-27

<150> 61/378,604
<151> 2010-08-31

<160> 651

<170> Patente en la versión 3,5

<210> 1
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: sintética péptido

<400> 1

```
Ser Ser Leu Thr Asp Arg Ser His Arg Ile Phe
1               5                   10
```

<210> 2
<211> 11
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 2

Lys Ser Leu Thr Ser Thr Arg Arg Arg Val Phe
1 5 10

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 3

Ser Phe Ser Thr Pro Arg Thr Phe
1 5

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 4

Ser Phe Ser Thr Pro Arg Thr Phe
1 5

<210> 5
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 5

Ala Trp Glu Thr Thr Thr Thr Thr Phe Val Phe Phe
1 5 10

<210> 6
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia artificial: péptido sintético

<400> 6>

Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr Asp Phe
1 5 10 15

Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
20 25

<210> 7
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 7

Glu Ala Gly Gly Pro Asp Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr Tyr Asp Phe
1 5 10 15

Tyr Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
20 25

<210> 8
<211> 15
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 8

Asp Arg Arg Val Val Pro Met Ala Thr Asp Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 9
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 9

Asp Arg Arg Ala Val Pro Ile Ala Thr Asp Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 10
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 10

Gly Ala Val Gly Ala Asp Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 11
<211> 1461
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
< 223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 11

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gcaactctgt taagagttgt gaagtgtcag 60

```
gaacaactgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagccgg gggggtccct gagactctcc      120
tgtttagcgt ctggattcac gtttcacaaa tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca      180
ggcaagggcc tggagtgggt ggcactcatc tcagatgacg gaatgaggaa atatcattca      240
gactccatgt ggggccgagt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac tctttatctg      300
caattcagca gcctgaaagt cgaagacacg gctatgttct tctgtgcgag agaggctggt      360
gggccaatct ggcatgacga cgtcaaatat tacgatttta atgacggcta ctacaactac      420
cactacatgg acgtctgggg caaggggacc acggtcaccg tctcgagcgc ctccaccaag      480
ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc      540
ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc      600
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc      660
ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac      720
gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac      780
aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc      840
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc      900
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc      960
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt     1020
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc     1080
aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg     1140
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac     1200
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg     1260
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac     1320
ggctccttct tcctctatag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac     1380
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc     1440
tccctgtctc cgggtaaatg a                                               1461
```

<210> 12
<211> 467
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 12

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

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

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

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asp Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

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

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
                165                 170                 175

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

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

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

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

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
                245                 250                 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            260                 265                 270
```

```
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        275                 280                 285

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

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

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                325                 330                 335

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

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    370                 375                 380

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                405                 410                 415

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        435                 440                 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    450                 455                 460

Pro Gly Lys
465
```

<210> 13
<211> 708
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 13

```
atggcctggg ctctgctatt cctcaccctc ttcactcagg gcacagggtc ctggggccag       60
tctgccctga ctcagcctgc ctccgtgtct gggtctcctg gacagacgat caccatctcc      120
tgcaatggaa ccagcagtga cgttggtgga tttgactctg tctcctggta ccaacaatcc      180
ccagggaaag cccccaaagt catggttttt gatgtcagtc atcggccctc aggtatctct      240
aatcgcttct ctggctccaa gtccggcaac acggcctccc tgaccatctc tgggctccac      300
attgaggacg agggcgatta tttctgctct tcactgacag acagaagcca tcgcatattc      360
ggcggcggga ccaaggtgac cgttctaggt cagcccaagg ctgccccctc ggtcactctg      420
ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt      480
gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg      540
ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac      600
ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacaaaagct acagctgcca ggtcacgcat      660
gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttcatag                   708
```

<210> 14
<211> 216
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

< 220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 14

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

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

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

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

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

His Ile Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Thr Asp Arg
                85                  90                  95

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

```
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

<210> 15
<211> 1422
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 15

```
atggactgga tttggaggtt cctctttgtg gtggcagcag ctacaggtgt ccagtcccag       60
gtccgcctgg tacagtctgg gcctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggt gacggtctcc      120
tgccaggctt ctggaggcac cttcagcagt tatgctttca cctgggtgcg ccaggccccc      180
ggacaaggtc ttgagtggtt gggcatggtc accccaatct ttggtgaggc caagtactca      240
caaagattcg agggcagagt caccatcacc gcggacgaat ccacgagcac aacctccata      300
gaattgagag gcctgacatc cgaagacacg gccatttatt actgtgcgcg agatcggcgc      360
gcggttccaa ttgccacgga caactggtta gacccctggg gccaggggac cctggtcacc      420
gtctcgagcg cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc      480
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg      540
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta      600
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc      660
acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga      720
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc      780
ctgggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc      840
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag      900
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag      960
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg     1020
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa     1080
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc     1140
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc     1200
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg     1260
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag     1320
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac     1380
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga                        1422
```

<210> 16
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Secuencia

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 16

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

Ser Val Thr Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

Ile Glu Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Arg Arg Ala Val Pro Ile Ala Thr Asp Asn Trp Leu Asp
            100                 105                 110

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
```

```
        115                 120                 125

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

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
    210                 215                 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 17
<211> 711
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 17

```
atggacatga gggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc       60
agatgtgaca tccagttgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt tggcgacaga      120
gtctccatca cttgccgggc gagtcagacc attaacaact acttaaattg gtatcaacag      180
acacccggga aagcccctaa actcctgatc tatggtgcct ccaatttgca aaatggggtc      240
ccatcaaggt tcagcggcag tggctctggg acagacttca ctctcaccat cagcagtctg      300
caacctgagg attttgcaac ttactactgt caacagagtt tcagtactcc gaggaccttc      360
ggccaaggga cacgactgga tattaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc      420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac      480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac      540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc      600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat      660
cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgtta g               711
```

<210> 18
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 18

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 19
< 211> 1422
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 19

atggactgga tttggaggtt cctcttggtg gtggcagcag ctacaggtgt ccagtcccag 60

gtcctgctgg tgcagtctgg gactgaggtg aagaagcctg ggtcctcggt gaaggtctcc 120

tgtcaggctt ctggaggcgc cttcagtagt tatgctttca gctgggtgcg acaggcccct 180

ggacaggggc ttgaatggat gggcatgatc acccctgtct ttggtgagac taaatatgca 240

ccgaggttcc agggcagact cacacttacc gcggaagaat ccttgagcac cacctacatg 300

gaattgagaa gcctgacatc tgatgacacg gccttttatt attgtacgag agatcggcgc 360

gtagttccaa tggccacaga caactggtta gacccctggg gccaggggac gctggtcacc 420

gtctcgagcg cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 480

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 540

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 600

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 660

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 720

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 780

ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 840

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 900

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 960

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1020

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1080

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1140

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1200

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1260

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1320

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1380

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1422

<210> 20
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 20

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Gly Ala Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Thr Arg Asp Arg Arg Val Val Pro Met Ala Thr Asp Asn Trp Leu Asp
            100                 105                 110

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

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

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
    210                 215                 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly
    450
```

<210> 21
<211> 711
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 21

```
atggacatga gggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tcctctggct ccgaggtgcc       60
acatgtgaca tccagttgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacagg      120
gtcaccgtca cttgccgggc gagtcagacc atacacacct atttaaattg gtatcagcaa      180
attccaggaa aagcccctaa gctcctgatc tatggtgcct ccaccttgca aagtggggtc      240
ccgtcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat caacagtctc      300
caacctgagg actttgcaac ttactactgt caacagagtt acagtacccc aaggaccttc      360
ggccaaggga cacgactgga tattaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc      420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac      480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac      540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc      600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat      660
cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgtta g               711
```

<210> 22
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
< 223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 22

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg
                85                  90                  95
```

```
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 23
<211> 1416
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 23

```
atggactgga tttggaggat cctcctcttg gtggcagcag ctacaggcac cctcgccgac      60
ggccacctgg ttcagtctgg ggttgaggtg aagaagactg gggctacagt caaaatctcc     120
tgcaaggttt ctggatacag cttcatcgac tactaccttc attgggtgca acgggccccc     180
ggaaaaggcc ttgagtgggt gggacttatt gatcctgaaa atggtgaggc tcgatatgca     240
gagaagttcc agggcagagt caccataatc gcggacacgt ctatagatac aggctacatg     300
gaaatgagga gcctgaaatc tgaggacacg gccgtgtatt tctgtgcagc aggtgccgtg     360
ggggctgatt ccgggagctg gttcgacccc tggggccagg gaactctggt caccgtctcg     420
agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct     480
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg     540
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc     600
```

```
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag      660
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag      720
cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg      780
ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc      840
cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac      900
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac      960
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc     1020
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc     1080
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag     1140
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac     1200
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc     1260
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg     1320
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac     1380
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaatga                               1416
```

<210> 24
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 24

```
Asp Gly His Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Thr Gly Ala
1               5                   10                  15

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

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

Gly Leu Ile Asp Pro Glu Asn Gly Glu Ala Arg Tyr Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

```
Ala Ala Gly Ala Val Gly Ala Asp Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro Trp
            100                 105                 110

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

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

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
450

< 210> 25
<211> 705
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 25

atggcctgga tccctctctt cctcggcgtc cttgcttact gcacagattc cgtagtctcc 60

tatgaactga ctcagccacc ctcagtgtcc gtgtccccag gacagacagc cagcatcacc 120

tgttctggat ctaaattggg ggataaatat gtttcctggt atcaactgag gccaggccag 180

tcccccatac tggtcatgta tgaaaatgac aggcggccct ccgggatccc tgagcgattc 240

tccggttcca attctggcga cactgccact ctgaccatca gcgggaccca ggctttggat 300

gaggctgact tctactgtca ggcgtgggag accaccacca ccacttttgt tttcttcggc 360

ggagggaccc agctgaccgt tctaggtcag cccaaggctg ccccctcggt cactctgttc 420

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac 480

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctacctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac aaaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggccccct acagaatgtt catag 705

<210> 26

<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripcion sección de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 26

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Thr Thr Thr Thr Thr
                85                  90                  95

Phe Val Phe Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
            100                 105                 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
        115                 120                 125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

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

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

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

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

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 27
<211> 1458
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 27

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctttct taagaggtgt ccagtgtcag 60
cgattagtgg agtctggggg aggcgtggtc cagcctgggt cgtccctgag actctcctgt 120
gcagcgtccg gattcgactt cagtagacaa ggcatgcact gggtccgcca ggctccaggc 180
caggggctgg agtgggtggc atttattaaa tatgatggaa gtgagaaata tcatgctgac 240
tccgtatggg gccgactcag catctccaga gacaattcca aggatacgct ttatctccaa 300
atgaatagcc tgagagtcga ggacacggct acatattttt gtgtgagaga ggctggtggg 360
cccgactacc gtaatgggta caactattac gatttctatg atggttatta taactaccac 420
tatatggacg tctggggcaa agggaccacg gtcaccgtct cgagcgcctc caccaagggc 480
ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 540
ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 600
ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 660
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 720
aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaatc ttgtgacaaa 780
actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 840
ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 900
gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 960
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1020
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1080
gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1140
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1200
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1260
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1320
tccttcttcc tctatagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1380
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1440
ctgtctccgg gtaaatga 1458

<210> 28

<211> 466
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
< 223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 28

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

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Gln Gly
            20                  25                  30

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

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

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

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

Arg Glu Ala Gly Gly Pro Asp Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr Tyr Asp
            100                 105                 110

Phe Tyr Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
    450                 455                 460
```

Gly Lys
465

<210> 29
<211> 708
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 29

atggcctggg ctctgctttt cctcaccctc ctcactcagg gcacagggtc ctgggcccag 60

tctgccctga ctcagcctgc ctccgtgtct gggtctcctg gacagtcgat caccatctcc 120

tgcaatggaa ccagcaatga tgttggtggc tatgaatctg tctcctggta ccaacaacat 180

cccggcaaag cccccaaagt cgtgatttat gatgtcagta aacggccctc aggggtttct 240

aatcgcttct ctggctccaa gtccggcaac acggcctccc tgaccatctc tgggctccag 300

gctgaggacg agggtgacta ttactgcaag tctctgacaa gcacgagacg tcgggttttc 360

ggcactggga ccaagctgac cgttctaggt cagcccaagg ctgcccctc ggtcactctg 420

ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 480

gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 540

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac 600

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacaaaagct acagctgcca ggtcacgcat 660

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttcatag 708

<210> 30
<211> 216
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 30

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

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

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

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

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

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

Arg Arg Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

<210> 31
<211> 137
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción del arte Secuencia oficial: polipéptido sintético

<400> 31

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

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

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

        35                  40                  45

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asp Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 32
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 32

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

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

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

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

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

His Ile Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Thr Asp Arg
                85                  90                  95

Ser His Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 33
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 33

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

Ser Val Thr Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

Ile Glu Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Arg Arg Ala Val Pro Ile Ala Thr Asp Asn Trp Leu Asp
            100                 105                 110

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

<210> 34
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 34

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
```

```
          35                  40                  45

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys
            100                 105
```

<210> 35
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
< 223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 35

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Gly Ala Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Thr Arg Asp Arg Arg Val Val Pro Met Ala Thr Asp Asn Trp Leu Asp
            100                 105                 110

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

<210> 36
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 36

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys
            100                 105
```

<210> 37
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 37

```
Asp Gly His Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Thr Gly Ala
1               5                  10                  15

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

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

Gly Leu Ile Asp Pro Glu Asn Gly Glu Ala Arg Tyr Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Ala Gly Ala Val Gly Ala Asp Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro Trp
            100                 105                 110

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

<210> 38
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 38

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Thr Thr Thr Thr Thr
                85                  90                  95

Phe Val Phe Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 39
<211> 136
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 39

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

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Gln Gly
            20                  25                  30

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

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

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

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

Arg Glu Ala Gly Gly Pro Asp Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr Tyr Asp
            100                 105                 110

Phe Tyr Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 40
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 40

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

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

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65                  70                  75                  80

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

Arg Arg Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 41
< 211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 41

```
Ser Ser Leu Thr Asp Arg Ser His Arg Ile
1               5                  10
```

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
< 223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 42

```
Gln Gln Ser Phe Ser Thr Pro Arg Thr
1               5
```

<210> 43
<211> 9
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 43

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 44
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 44

Gln Ala Trp Glu Thr Thr Thr Thr Thr Phe Val Phe
1 5 10

<210> 45
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 45

Lys Ser Leu Thr Ser Thr Arg Arg Arg Val
1 5 10

<210> 46
<211> 1461
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 46

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gcaactctgt taagagttgt gaagtgtcac 60

gaacaactgg tggaggccgg gggaggcgtg gtccagccgg gggggtccct gagactctcc 120

tgtttagcgt ctggattcac gtttcacaaa tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180

ggcaagggcc tggagtgggt ggcactcatc tcagatgacg gaatgaggaa atatcattca 240

gactccatgt ggggccgagt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac tctttatctg 300

caattcagca gcctgagagt cgaagacacg gctatgttct tctgtgcgag agaggccggt 360

gggccaatct ggcatgacga cgtcaaatat tacgatttta atgacggcta ctacaactat 420

cactacatgg acgtctgggg caaggggacc aaggtcaccg tctcctcagc gtcgaccaag 480

ggcccatcgg tcttccctct ggcaccatca tccaagtcga cctctggggg cacagcggcc 540

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 600

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 660

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 720

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac 780

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 840

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 900

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 960

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 1020

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1080

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1140

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1200

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1260

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1320

ggctccttct tcctctatag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1380

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1440

tccctgtctc cgggtaaatg a 1461

<210> 47
<211> 467
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 47

```
His Glu Gln Leu Val Glu Ala Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

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

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

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asp Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
```

```
145                 150                 155                 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
                165                 170                 175

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

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

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

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

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
                245                 250                 255

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

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

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

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

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                325                 330                 335

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

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    370                 375                 380

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

```
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                405                 410                 415

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        435                 440                 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    450                 455                 460

Pro Gly Lys
465
```

<210> 48
<211> 137
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 48

```
His Glu Gln Leu Val Glu Ala Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

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

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

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asp Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

Lys Gly Thr Lys Val Thr Val Ser Ser
                    130                 135
```

<210> 49
<211> 707
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 49

atggcctggg cttgctattc ctcaccctct tcactcaggg cacagggtcc tggggccagt 60

ctgccctgac tcagcctgcc tccgtgtctg ggtctcctgg acagacgatc accatctcct 120

gcaatggaac cagccgtgac gttggtggat ttgactctgt ctcctggtat caacaatccc 180

cagggaaagc ccccaaagtc atggtttttg atgtcagtca tcggccctca ggtatgtcta 240

atcgcttctc tggctccaag tccggcaaca cggcctccct gaccatttct gggctccaca 300

ttgaggacga gggcgattat ttctgctctt cattgacaga cagaagccat cgcatattcg 360

gcggcgggac caagctgacc gttctaggtc agcccaaggc tgcccctcg gtcactctgt 420

tcccgccctc ctctgaggag cttcaagcca acaaggccac actggtgtgt ctcataagtg 480

acttctaccc gggagccgtg acagtggcct ggaaggcaga tagcagcccc gtcaaggcgg 540

gagtggagac caccacaccc tccaaacaaa gcaacaacaa gtacgcggcc agcagctacc 600

tgagcctgac gcctgagcag tggaagtccc acaaaagcta cagctgccag gtcacgcatg 660

aagggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttcatag 707

<210> 50
<211> 216
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de Artificial Secuencia: polipéptido sintético

<400> 50

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

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

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

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

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

His Ile Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Thr Asp Arg
                85                  90                  95

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

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

<210> 51
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 51

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

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

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

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

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

His Ile Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Thr Asp Arg
85 90 95

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

<210> 52
<211> 1460
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 52

```
atggagtttg gctgagctgg gttttcctcg caactctgtt aagagttgtg aagtgtcagg      60
aaaaactggt ggagtctggg ggaggcgtgg tccagccggg ggggtccctg agactctcct     120
gtttagcgtc tggattcacc tttcacaaat atggcatgca ctgggtccgc caggctccag     180
gcaagggcct ggagtgggtg gcactcatct cagatgacgg aatgaggaaa tatcattcag     240
actccatgtg gggccgagtc accatctcca gagacaattc caagaacact ttatatctgc     300
aattcagcag cctgaaagtc gaagacacgg ctatgttctt ctgtgcgaga gaggctggtg     360
ggccaatctg gcatgacgac gtcaaatatt acgattttaa tgacggctac tacaattacc     420
actacatgga cgtctggggc aaggggacca ttgtcaccgt ctcctcagcg tcgaccaagg     480
gcccatcggt cttccctctg gcaccatcat ccaagtcgac ctctgggggc acagcggccc     540
tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg     600
ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc     660
tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg     720
tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca     780
aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc     840
tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg     900
tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg     960
tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg    1020
tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca    1080
aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc    1140
agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc    1200
aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg    1260
agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg    1320
gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg    1380
tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct    1440
ccctgtctcc gggtaaatga                                               1460
```

<210> 53
<211> 467
<212>PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 53

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

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

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

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asp Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145                 150                 155                 160
```

```
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
                165                 170                 175

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

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

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

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

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
                245                 250                 255

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

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

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

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

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                325                 330                 335

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

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    370                 375                 380

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                405                 410                 415
```

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        435                 440                 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    450                 455                 460

Pro Gly Lys
465
```

<210> 54
<211> 137
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de Artificial Secuencia: polipéptido sintético

<400> 54

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

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

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

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asp Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

Lys Gly Thr Ile Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 55
<211> 707
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 55

```
atggcctggg cttgctattc ctcaccctct tcactcaggg cacagggtcc tggggccagt      60
ctgccctgac tcagcctgcc tccgtgtctg ggtctcctgg acagacgatc accatctcct     120
gcaatggaac cagaagtgac gttggtggat ttgactctgt ctcctggtac caacaatccc     180
cagggaaagc ccccaaagtc atggtttttg atgtcagtca tcggccctca ggtatctcta     240
atcgcttctc tggctccaag tccggcaaca cggcctccct gaccatctct gggctccaca     300
ttgaggacga gggcgattat ttctgctctt cactgacaga cagaagccat cgcatattcg     360
gcggcgggac caaggtgacc gttctaggtc agcccaaggc tgcccctcg gtcactctgt      420
tcccgccctc ctctgaggag cttcaagcca acaaggccac actggtgtgt ctcataagtg     480
acttctaccc gggagccgtg acagtggcct ggaaggcaga tagcagcccc gtcaaggcgg     540
gagtggagac caccacaccc tccaaacaaa gcaacaacaa gtacgcggcc agcagctacc     600
tgagcctgac gcctgagcag tggaagtccc acaaaagcta cagctgccag gtcacgcatg     660
aagggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttcatag                   707
```

<210> 56
<211> 216
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 56

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

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

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65                  70                  75                  80

His Ile Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Thr Asp Arg
                85                  90                  95

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

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

<210> 57
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 57

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

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

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

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

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

His Ile Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Thr Asp Arg
                85                  90                  95

Ser His Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 58
<211> 1461
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 58

```
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gcaactctgt taagagttgt gaagtgtcag      60
gaacaactgt tggagtctgg gggaggcgtg gtccagccgg gggggtccct gagactctcc     120
tgtttagcgt ctggattcac gtttcacaaa tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca     180
ggcaagggcc tggagtgggt ggcactcatc tcagatgacg gaatgaggaa atatcattca     240
aactccatgt ggggccgagt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac tctttatctg     300
caattcagca gcctgaaagt cgaagacacg gctatgttct tctgtgcgag agaggctggt     360
gggccaatct ggcatgacga cgtcaaatat tacgatttta atgacggcta ctacaactac     420
cactacatgg acgtctgggg caaggggacc acggtcaccg tctcctcagc gtcgaccaag     480
ggcccatcgg tcttccctct ggcaccatca tccaagtcga cctctggggg cacagcggcc     540
ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc     600
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc     660
ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac     720
gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac     780
aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc     840
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc      900
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc      960
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt     1020
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc     1080
aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg     1140
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac     1200
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg     1260
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac     1320
ggctccttct tcctctatag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac     1380
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc     1440
tccctgtctc cgggtaaatg a                                               1461
```

<210> 59
<211> 467
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 59

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

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

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

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asn Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

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

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
```

165 170 175

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

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

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

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

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
245 250 255

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

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

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

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

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

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

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        435                 440                 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    450                 455                 460

Pro Gly Lys
465
```

<210> 60
<211> 137
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 60

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

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

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

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asn Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 61
<211> 708
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
< 223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 61

atggcctggg ctctgctatt cctcaccctc ttcactcagg gcacagggtc ccggggccag 60

tctgccctga ctcagcctgc ctccgtgtct gggtctcctg gacagacgat caccatctcc 120

tgcaatggaa ccagcagtga cgttggtgga tttgactctg tctcctggta tcaacaatcc 180

ccagggaaag cccccaaagt catggttttt gatgtcagtc atcggccctc aggtatctct 240

aatcgcttct ctggctccaa gtccggcaac acggcctccc tgaccatctc tgggctccac 300

attgaggacg agggcgatta tttctgctct tcactgacag acagaagcca tcgcatattc 360

ggcggcggga ccaaggtgac cgttctaggt cagcccaagg ctgcccctc ggtcactctg 420

ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 480

gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 540

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac 600

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacaaaagct acagctgcca ggtcacgcat 660

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttcatag 708

<210> 62
<211> 1446
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 62

```
atgaaacacc tgtggttctt ccttctcctg gtggcagctc ccagatgggt cctgtcacag      60
atgcagttac aggagtcggg ccccggactg gtgaagcctt cggaaaccct gtccctcacg     120
tgcagtgtgt ctggtgcctc cataagtgac agttactgga gctggatccg gcggtcccca     180
gggaagggac ttgagtggat tgggtatgtc cacaaaagcg gcgacacaaa ttacagcccc     240
tccctcaaga gtcgagtcaa cttgtcgtta gacacgtcca aaaatcaggt gtccctgagc     300
cttgtggccg cgaccgctgc ggactcgggc aaatattatt gcgcgagaac actgcacggg     360
aggagaattt atggaatcgt tgccttcaat gagtggttca cctacttcta catggacgtc     420
tggggcaatg ggactcaggt caccgtctcc tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc     480
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc     540
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc     600
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg     660
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc     720
agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc     780
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa     840
cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg     900
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat     960
gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc    1020
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa    1080
gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca    1140
caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc    1200
tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag    1260
ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc    1320
tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc    1380
gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt    1440
aaatga                                                              1446
```

<210> 63
<211> 396
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 63

cagatgcagt tacaggagtc gggccccgga ctggtgaagc cttcggaaac cctgtccctc 60

acgtgcagtg tgtctggtgc ctccataagt gacagttact ggagctggat ccggcggtcc 120

ccagggaagg gacttgagtg gattgggtat gtccacaaaa gcggcgacac aaattacagc 180

ccctccctca agagtcgagt caacttgtcg ttagacacgt ccaaaaatca ggtgtccctg 240

agccttgtgg ccgcgaccgc tgcggactcg ggcaaatatt attgcgcgag aacactgcac 300

gggaggagaa tttatggaat cgttgccttc aatgagtggt tcacctactt ctacatggac 360

gtctggggca atgggactca ggtcaccgtc tcctca 396

<210> 64
<211> 1460
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 64

```
atggagtttg gctgagctgg gttttcctcg caactctgtt aagagttgtg aagtgtcagg      60
aacaactggt ggagtctggg ggaggcgtgg tccagccggg ggggtccctg agactctcct     120
gtttagcgtc tggattcacg tttcacaaat atggcatgca ctgggtccgc caggctccag     180
gcaagggcct ggagtgggtg gcactcatct cagatgacgg aatgaggaaa tatcattcag     240
actccatgtg gggccgagtc accatctcca gagacaattc caagaacact ctttatctgc     300
aattcagcag cctgaaagtc gaagacacgg ctatgttctt ctgtgcgaga gaggctggtg     360
ggccaatctg gcatgacgac gtcaaatatt acgattttaa tgacggctac tacaactacc     420
actacatgga cgtctggggc aaggggacca cggtcaccgt ctcctcagcg tcgaccaagg     480
gcccatcggt cttccctctg gcaccatcat ccaagtcgac ctctgggggc acagcggccc     540
tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg     600
ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc     660
tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg     720
tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca     780
aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc     840
tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg     900
tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg     960
tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg    1020
tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca    1080
aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc    1140
agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc    1200
aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg    1260
agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg    1320
gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg    1380
tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct    1440
ccctgtctcc gggtaaatga                                               1460
```

<210> 65
<211> 467
< 212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 65

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

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

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

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asp Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

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

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
                165                 170                 175

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

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

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

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

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
```

245 250 255

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

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

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

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

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

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

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 66
<211> 462

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 66

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

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

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

Gly Tyr Val His Lys Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

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

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

Arg Thr Leu His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Phe Asn Glu
            100                 105                 110

Trp Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Asn Gly Thr Gln Val
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
```

225 230 235 240

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 67

<211> 708
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> D escripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 67

atggcctggg ctctgctatt cgtcaccctc ctcactcagg gcacagggtc ctggggccag 60

tctgccctga ctcagcctgc ctccgtgtct gggtctcctg gacagacgat caccatctcc 120

tgcaatggaa ccagcagtga cgttggtgga tttgactctg tctcctggta tcaacaatcc 180

ccagggaaag cccccaaagt catggttttt gatgtcagtc atcggccctc aggtatctct 240

aatcgcttct ctggctccaa gtccggcaac acggcctccc tgaccatctc tgggctccac 300

attgaggacg agggcgatta tttctgctct tcactgacag acagaagcca tcgcatattc 360

ggcggcggga ccaaggtgac cgttctaggt cagcccaagg ctgccccctc ggtcactctg 420

ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 480

gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 540

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac 600

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacaaaagct acagctgcca ggtcacgcat 660

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttcatag 708

<210> 68
<211> 15
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 68
aaatatggca tgcac 15

<210> 69
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 69
tctggattca cgtttcacaa a 21

<210> 70
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 70
tctggattca cctttcacaa a 21

<210> 71
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 71
tctggattca cstttcacaa a 21

<210> 72
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
< 223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 72
ctcatctcag atgacggaat gaggaaatat cattcagact ccatgtgggg c 51

<210> 73
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 73
ctcatctcag atgacggaat gaggaaatat cattcaaact ccatgtgggg c 51

<210> 74
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 74
ctcatctcag atgacggaat gaggaaatat cattcaract ccatgtgggg c 51

<210> 75
<211> 84
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 75

gaggctggtg ggccaatctg gcatgacgac gtcaaatatt acgattttaa tgacggctac 60

tacaactacc actacatgga cgtc 84

<210> 76
<211> 84

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 76

gaggcbggtg ggccaatctg gcatgacgac gtcaaatatt acgattttaa tgacggctac 60

tacaactatc actacatgga cgtc 84

<210> 77
<211> 84
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 77

gaggccggtg ggccaatctg gcatgacgac gtcaaatatt acgattttaa tgacggctac 60

tacaactatc actacatgga cgtc 84

<210> 78
<211> 84
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 78

gaggcgggtg ggccaatctg gcatgacgac gtcaaatatt acgattttaa tgacggctac 60

tacaactatc actacatgga cgtc 84

<210> 79
<211> 132
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 79

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

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

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

Gly Tyr Val His Lys Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

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

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

Arg Thr Leu His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Phe Asn Glu
            100                 105                 110

Trp Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Asn Gly Thr Gln Val
        115                 120                 125

Thr Val Ser Ser
    130
```

<210> 80
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 80
aatggaacca gcagtgacgt tggtggattt gactctgtct cc 42

<210> 81
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 81
aatggaacca gmmgtgacgt tggtggattt gactctgtct cc 42

<210> 82
<210> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 82
aatggaacca gaagtgacgt tggtggattt gactctgtct cc 42

<210> 83
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 83
aatggaacca gccgtgacgt tggtggattt gactctgtct cc 42

<210> 84
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 84
gatgtcagtc atcggccctc a 21

<210> 85
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 85
tcttcactga cagacagaag ccatcgcata 30

<210> 86
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 86
tcttcattga cagacagaag ccatcgcata

<210> 87
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 87

tcttcaytga cagacagaag ccatcgcata 30

<210> 88
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 88

Lys Tyr Gly Met His
1 5

<210> 89
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 89

Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asp Ser Met Trp
1 5 10 15

Gly

<210> 90
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<2 23> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 90

Asp Ser Tyr Trp Ser
1 5

<210> 91
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Asp, Asn o un aminoácido con propiedades físicas similares a Asp o Asn

<400> 91

Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Xaa Ser Met Trp
1 5 10 15

Gly

<210> 92
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 92

Asn Gly Thr Arg Ser Asp Val Gly Gly Phe Asp Ser Val Ser
1 5 10

<210> 93
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 93

Asn Gly Thr Ser Arg Asp Val Gly Gly Phe Asp Ser Val Ser
1 5 10

<210> 94
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

< 220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(5)
<223> Ser, Arg o un aminoácido con propiedades físicas similares a Ser o Arg

<400> 94

Asn Gly Thr Xaa Xaa Asp Val Gly Gly Phe Asp Ser Val Ser
1 5 10

<210> 95
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 95

Asp Val Ser His Arg Pro Ser
1 5

<210> 96
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 96

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

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

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

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

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

His Ile Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Thr Asp Arg
85 90 95

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

<210> 97
< 211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 97

Asn Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Phe Asp Ser Val Ser
1 5 10

<210> 98
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 98

Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asn Ser Met Trp
1 5 10 15

Gly

<210> 99
<211> 411
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 99

caggaacaac tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtttag cgtctggatt cacgtttcac aaatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcactc atctcagatg acggaatgag gaaatatcat 180

tcagactcca tgtggggccg agtcaccatc tccagagaca attccaagaa cactctttat 240

ctgcaattca gcagcctgaa agtcgaagac acggctatgt tcttctgtgc gagagaggct 300

ggtgggccaa tctggcatga cgacgtcaaa tattacgatt ttaatgacgg ctactacaac 360

taccactaca tggacgtctg gggcaagggg accacggtca ccgtctcgag c 411

<210> 100
<211> 330
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 100

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagac gatcaccatc 60

tcctgcaatg gaaccagcag tgacgttggt ggatttgact ctgtctcctg gtaccaacaa 120

tccccaggga aagcccccaa agtcatggtt tttgatgtca gtcatcggcc ctcaggtatc 180

tctaatcgct tctctggctc caagtccggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

cacattgagg acgagggcga ttatttctgc tcttcactga cagacagaag ccatcgcata 300

ttcggcggcg ggaccaaggt gaccgttcta 330

<210> 101
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 101

caggtccgcc tggtacagtc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgacggtc 60

tcctgccagg cttctggagg caccttcagc agttatgctt tcacctgggt gcgccaggcc 120

cccggacaag gtcttgagtg gttgggcatg gtcaccccaa tctttggtga ggccaagtac 180

tcacaaagat tcgagggcag agtcaccatc accgcggacg aatccacgag cacaacctcc 240

atagaattga gaggcctgac atccgaagac acggccattt attactgtgc gcgagatcgg 300

cgcgcggttc caattgccac ggacaactgg ttagacccct ggggccaggg gaccctggtc 360

accgtctcga gc 372

<210> 102
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 102

Gly Tyr Ser Phe Ile Asp
1 5

<210> 103
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: sintética péptido

<400> 103

```
Leu Ile Asp Pro Glu Asn Gly Glu Ala Arg
1               5                   10
```

<210> 104
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 104

```
Ser Tyr Ala Phe Thr
1               5
```

<210> 105
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 105

```
Met Val Thr Pro Ile Phe Gly Glu Ala Lys Tyr Ser Gln Arg Phe Glu
1               5                   10                  15

Gly
```

<210> 106
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 106

```
gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggcga cagagtctcc       60

atcacttgcc gggcgagtca gaccattaac aactacttaa attggtatca acagacaccc      120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatggt gcctccaatt tgcaaaatgg ggtcccatca      180

aggttcagcg gcagtggctc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240

gaggattttg caacttacta ctgtcaacag agtttcagta ctccgaggac cttcggccaa      300

gggacacgac tggatattaa a                                                321
```

<210> 107
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 107

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Asn Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 108

<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 108

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Asn
1 5

<210> 109
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 109

caggtcctgc tggtgcagtc tgggactgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgtcagg cttctggagg cgccttcagt agttatgctt tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacagg ggcttgaatg gatgggcatg atcacccctg tctttggtga gactaaatat 180

gcaccgaggt tccagggcag actcacactt accgcggaag aatccttgag caccacctac 240

atggaattga gaagcctgac atctgatgac acggcctttt attattgtac gagagatcgg 300

cgcgtagttc caatggccac agacaactgg ttagacccct ggggccaggg gacgctggtc 360

accgtctcga gc 372

<210> 110
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 110

Ser Tyr Ala Phe Ser
1 5

<210> 111
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 111

```
Met Ile Thr Pro Val Phe Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Pro Arg Phe Gln
1               5                   10                  15

Gly
```

<210> 112
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 112

```
gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagggtcacc   60

gtcacttgcc gggcgagtca gaccatacac acctatttaa attggtatca gcaaattcca  120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcctccacct tgcaaagtgg ggtcccgtca  180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctccaacct  240

gaggactttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccaaggac cttcggccaa  300

gggacacgac tggatattaa a                                            321
```

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 113

```
Arg Ala Ser Gln Thr Ile His Thr Tyr Leu Asn
1               5                   10
```

<210> 114
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

```
Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1               5
```

<400> 114

<210> 115
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 115

```
gacggccacc tggttcagtc tggggttgag gtgaagaaga ctggggctac agtcaaaatc       60

tcctgcaagg tttctggata cagcttcatc gactactacc ttcattgggt gcaacgggcc      120

cctggaaaag gccttgagtg ggtgggactt attgatcctg aaaatggtga ggctcgatat      180

gcagagaagt tccagggcag agtcaccata atcgcggaca cgtctataga tacaggctac      240

atggaaatga ggagcctgaa atctgaggac acggccgtgt atttctgtgc agcaggtgcc      300

gtgggggctg attccgggag ctggttcgac ccctggggcc agggaactct ggtcaccgtc      360

tcgagc                                                                 366
```

<210> 116
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 116

```
Asp Tyr Tyr Leu His
1               5
```

<210> 117
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 117

```
Leu Ile Asp Pro Glu Asn Gly Glu Ala Arg Tyr Ala Glu Lys Phe Gln
1               5                   10                  15

Gly
```

<210> 118
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 118

```
Gly Phe Asp Phe Ser Arg
1               5
```

<210> 119
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 119

```
tcctatgaac tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc      60

acctgttctg gatctaaatt gggggataaa tatgtttcct ggtatcaact gaggccaggc     120

cagtccccca tactggtcat gtatgaaaat gacaggcggc cctccgggat ccctgagcga     180

ttctccggtt ccaattctgg cgacactgcc actctgacca tcagcgggac ccaggctttg     240

gatgaggctg acttctactg tcaggcgtgg gagaccacca ccaccacttt tgttttcttc     300

ggcggaggga cccagctgac cgttcta                                         327
```

<210> 120
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 120

```
Ser Gly Ser Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val Ser
1               5                   10
```

<210> 121
< 211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 121

```
Glu Asn Asp Arg Arg Pro Ser
1               5
```

<210> 122
<211> 408
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 122

cagcgattag tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggtcgtccct gagactctcc 60

tgtgcagcgt ccggattcga cttcagtaga caaggcatgc actgggtccg ccaggctcca 120

ggccaggggc tggagtgggt ggcatttatt aaatatgatg gaagtgagaa atatcatgct 180

gactccgtat ggggccgact cagcatctcc agagacaatt ccaaggatac gctttatctc 240

caaatgaata gcctgagagt cgaggacacg gctacatatt tttgtgtgag agaggctggt 300

gggcccgact accgtaatgg gtacaactat tacgatttct atgatggtta ttataactac 360

cactatatgg acgtctgggg caaagggacc acggtcaccg tctcgagc 408

<210> 123
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 123

Arg Gln Gly Met His
1 5

<210> 124
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 124

Phe Ile Lys Tyr Asp Gly Ser Glu Lys Tyr His Ala Asp Ser Val Trp
1 5 10 15

Gly

<210> 125
<211> 330
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 125

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60

tcctgcaatg gaaccagcaa tgatgttggt ggctatgaat ctgtctcctg gtaccaacaa 120

catcccggca aagcccccaa agtcgtgatt tatgatgtca gtaaacggcc ctcaggggtt 180

tctaatcgct tctctggctc caagtccggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

caggctgagg acgagggtga ctattactgc aagtctctga caagcacgag acgtcgggtt 300

ttcggcactg ggaccaagct gaccgttcta 330

<210> 126
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 126

Asn Gly Thr Ser Asn Asp Val Gly Gly Tyr Glu Ser Val Ser
1 5 10

<210> 127
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 127

Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 128
<211> 411
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 128

caggaaaaac tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtttag cgtctggatt caccttcac aaatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcactc atctcagatg acggaatgag gaaatatcat 180

tcagactcca tgtggggccg agtcaccatc tccagagaca attccaagaa cactctatat 240

ctgcaattca gcagcctgaa agtcgaagac acggctatgt tcttctgtgc gagagaggct 300

ggtgggccaa tctggcatga cgacgtcaaa tattacgatt ttaatgacgg ctactacaac 360

taccactaca tggacgtctg gggcaagggg accacggtca ccgtctcctc a 411

<210> 129
<211> 330
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 129

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagac gatcaccatc 60

tcctgcaatg gaaccagaag tgacgttggt ggatttgact ctgtctcctg gtaccaacaa 120

tccccaggga gagcccccaa agtcatggtt tttgatgtca gtcatcggcc ctcaggtatc 180

tctaatcgct tctctggctc caagtccggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

cacattgagg acgagggcga ttatttctgc tcttcactga cagacagaag ccatcgcata 300

ttcggcggcg ggaccaagct gaccgttcta 330

<210> 130
<211> 411
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 130

cacgaacaac tggtggaggc cgggggaggc gtggtccagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtttag cgtctggatt cacgtttcac aaatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcactc atctcagatg acggaatgag gaaatatcat 180

tcagactcca tgtggggccg agtcaccatc tccagagaca attccaagaa cactctttat 240

ctgcaattca gcagcctgag agtcgaagac acggctatgt tcttctgtgc gagagaggcc 300

ggtgggccaa tctggcatga cgacgtcaaa tattacgatt ttaatgacgg ctactacaac 360

tatcactaca tggacgtctg gggcaagggg accaaggtca ccgtctcctc a 411

<210> 131
<211> 330
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 131

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagac gatcaccatc 60

tcctgcaatg gaaccagccg tgacgttggt ggatttgact ctgtctcctg gtatcaacaa 120

tccccaggga aagcccccaa agtcatggtt tttgatgtca gtcatcggcc ctcaggtatg 180

tctaatcgct tctctggctc caagtccggc aacacggcct ccctgaccat ttctgggctc 240

cacattgagg acgagggcga ttatttctgc tcttcattga cagacagaag ccatcgcata 300

ttcggcggcg ggaccaagct gaccgttcta 330

<210> 132
<211> 411
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 132

caggaaaaac tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtttag cgtctggatt cacctttcac aaatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcactc atctcagatg acggaatgag gaaatatcat 180

tcagactcca tgtggggccg agtcaccatc tccagagaca attccaagaa cactttatat 240

ctgcaattca gcagcctgaa agtcgaagac acggctatgt tcttctgtgc gagagaggct 300

ggtgggccaa tctggcatga cgacgtcaaa tattacgatt ttaatgacgg ctactacaat 360

taccactaca tggacgtctg gggcaagggg accattgtca ccgtctcctc a 411

<210> 133
<211> 330
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 133

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagac gatcaccatc 60

tcctgcaatg gaaccagaag tgacgttggt ggatttgact ctgtctcctg gtaccaacaa 120

tccccaggga aagcccccaa agtcatggtt tttgatgtca gtcatcggcc ctcaggtatc 180

tctaatcgct tctctggctc caagtccggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

cacattgagg acgagggcga ttatttctgc tcttcactga cagacagaag ccatcgcata 300

ttcggcggcg ggaccaaggt gaccgttcta 330

<210> 134
< 211> 411
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 134

caggaacaac tgttggagtc tgggggaggc gtggtccagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtttag cgtctggatt cacgtttcac aaatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcactc atctcagatg acggaatgag gaaatatcat 180

tcaaactcca tgtggggccg agtcaccatc tccagagaca attccaagaa cactctttat 240

ctgcaattca gcagcctgaa agtcgaagac acggctatgt tcttctgtgc gagagaggct 300

ggtgggccaa tctggcatga cgacgtcaaa tattacgatt ttaatgacgg ctactacaac 360

taccactaca tggacgtctg gggcaagggg accacggtca ccgtctcctc a 411

<210> 135
<211> 330
<212> ADN
<21 3> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 135

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagac gatcaccatc 60

tcctgcaatg gaaccagcag tgacgttggt ggatttgact ctgtctcctg gtatcaacaa 120

tccccaggga aagcccccaa agtcatggtt tttgatgtca gtcatcggcc ctcaggtatc 180

tctaatcgct tctctggctc caagtccggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

cacattgagg acgagggcga ttatttctgc tcttcactga cagacagaag ccatcgcata 300

ttcggcggcg ggaccaaggt gaccgttcta 330

<210> 136

<211> 411
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 136

caggaacaac tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtttag cgtctggatt cacgtttcac aaatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcactc atctcagatg acggaatgag gaaatatcat 180

tcagactcca tgtggggccg agtcaccatc tccagagaca attccaagaa cactctttat 240

ctgcaattca gcagcctgaa agtcgaagac acggctatgt tcttctgtgc gagagaggct 300

ggtgggccaa tctggcatga cgacgtcaaa tattacgatt ttaatgacgg ctactacaac 360

taccactaca tggacgtctg gggcaagggg accacggtca ccgtctcctc a 411

<210> 137
<211> 330
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 137

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagac gatcaccatc 60

tcctgcaatg gaaccagcag tgacgttggt ggatttgact ctgtctcctg gtatcaacaa 120

tccccaggga aagcccccaa agtcatggtt tttgatgtca gtcatcggcc ctcaggtatc 180

tctaatcgct tctctggctc caagtccggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

cacattgagg acgagggcga ttatttctgc tcttcactga cagacagaag ccatcgcata 300

ttcggcggcg ggaccaaggt gaccgttcta 330

<210> 138
<211> 1461
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 138

```
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gcaactctgt taagagttgt gaagtgtcag      60
gaaaaactgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagccgg gggggtccct gagactctcc     120
tgtttagcgt ctggattcac ctttcacaaa tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca     180
ggcaagggcc tggagtgggt ggcactcatc tcagatgacg gaatgaggaa atatcattca     240
gactccatgt ggggccgagt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac tctatatctg     300
caattcagca gcctgaaagt cgaagacacg gctatgttct tctgtgcgag agaggctggt     360
gggccaatct ggcatgacga cgtcaaatat tacgatttta atgacggcta ctacaactac     420
cactacatgg acgtctgggg caaggggacc acggtcaccg tctcctcagc gtcgaccaag     480

ggcccatcgg tcttccctct ggcaccatca tccaagtcga cctctggggg cacagcggcc     540
ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc     600
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc     660
ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac     720
gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac     780
aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc     840
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc     900
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc     960
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt    1020
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc    1080
aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg    1140
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac    1200
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg    1260
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac    1320
ggctccttct tcctctatag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac    1380
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc    1440
tccctgtctc cgggtaaatg a                                              1461
```

<210> 139
<211> 467
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 139

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

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

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

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asp Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
```

```
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

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

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
                165                 170                 175

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

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

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

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

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
                245                 250                 255

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

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

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

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305                 310                 315                 320
```

```
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                325                 330                 335

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

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    370                 375                 380

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                405                 410                 415

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        435                 440                 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    450                 455                 460

Pro Gly Lys
465
```

<210> 140
<211> 137
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 140

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

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

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

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asp Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 141
<211> 708
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 141

```
atggcctggg ctctgctatt cctcaccctc ttcactcagg gcacagggtc ctggggccag      60
tctgccctga ctcagcctgc ctccgtgtct gggtctcctg gacagacgat caccatctcc     120
tgcaatggaa ccagaagtga cgttggtgga tttgactctg tctcctggta ccaacaatcc     180
ccagggagag cccccaaagt catggttttt gatgtcagtc atcggccctc aggtatctct     240
aatcgcttct ctggctccaa gtccggcaac acggcctccc tgaccatctc tgggctccac     300
attgaggacg agggcgatta tttctgctct tcactgacag acagaagcca tcgcatattc     360
ggcggcggga ccaagctgac cgttctaggt cagcccaagg ctgcccctc ggtcactctg     420
ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt     480
gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg     540
ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac     600
ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacaaaagct acagctgcca ggtcacgcat     660
gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttcatag                  708
```

<210> 142
<211> 216
< 212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 142

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

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

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

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

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

His Ile Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Thr Asp Arg
                85                  90                  95

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

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

<210> 143
<211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 143

```
Thr Leu His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Phe Asn Glu Trp
1               5                  10                  15

Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val
            20
```

<210> 144
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 144

```
Gly Ala Ser Ile Ser Asp
1               5
```

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 145

```
Tyr Val His Lys Ser Gly Asp Thr Asn
1               5
```

<210> 146
<211> 693
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 146

```
atggcctgga cctttctcct cctcggcctc ctctctcact gcacagcctc tgtgacctcc      60

gatatatctg tggccccagg agagacggcc aggatttcct gtggggaaaa gagccttgga     120

agtagagctg tacaatggta tcaacacagg gccggccagg ccccctcttt aatcatatat     180

aataatcagg accggccctc agggatccct gagcgattct ctggctcccc tgactccccc     240

tttgggacca cggccaccct gaccatcacc agtgtcgaag ccggggatga ggccgactat     300
```

tactgtcata tatgggatag tagagttccc accaaatggg tcttcggcgg agggaccacg 360

ctgaccgtgt taggtcagcc caaggctgcc ccctcggtca ctctgttccc gccctcctct 420

gaggagcttc aagccaacaa ggccacactg gtgtgtctca taagtgactt ctacccggga 480

gccgtgacag tggcctggaa ggcagatagc agccccgtca aggcgggagt ggagaccacc 540

acaccctcca aacaaagcaa caacaagtac gcggccagca gctacctgag cctgacgcct 600

gagcagtgga agtcccacaa aagctacagc tgccaggtca cgcatgaagg gagcaccgtg 660

gagaagacag tggcccctac agaatgttca tag 693

<210> 147
<211> 315
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 147

tccgatatat ctgtggcccc aggagagacg gccaggattt cctgtgggga aaagagcctt 60

ggaagtagag ctgtacaatg gtatcaacac agggccggcc aggccccctc tttaatcata 120

tataataatc aggaccggcc ctcagggatc cctgagcgat tctctggctc ccctgactcc 180

ccttttggga ccacggccac cctgaccatc accagtgtcg aagccgggga tgaggccgac 240

tattactgtc atatatggga tagtagagtt cccaccaaat gggtcttcgg cggagggacc 300

acgctgaccg tgtta 315

<210> 148
<211> 211
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 148

```
Ser Asp Ile Ser Val Ala Pro Gly Glu Thr Ala Arg Ile Ser Cys Gly
1               5                  10                  15

Glu Lys Ser Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln His Arg Ala
            20                  25                  30

Gly Gln Ala Pro Ser Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ser
        35                  40                  45

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

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

Tyr Tyr Cys His Ile Trp Asp Ser Arg Val Pro Thr Lys Trp Val Phe
                85                  90                  95

Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro
            100                 105                 110

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

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr
    130                 135                 140

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

Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr
                165                 170                 175

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

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

Glu Cys Ser
    210
```

<210> 149

<211> 105
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 149

```
Ser Asp Ile Ser Val Ala Pro Gly Glu Thr Ala Arg Ile Ser Cys Gly
1               5                   10                  15

Glu Lys Ser Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln His Arg Ala
            20                  25                  30

Gly Gln Ala Pro Ser Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ser
        35                  40                  45

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

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

Tyr Tyr Cys His Ile Trp Asp Ser Arg Val Pro Thr Lys Trp Val Phe
                85                  90                  95

Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 150
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 150

```
Gly Glu Lys Ser Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln
1               5                   10
```

<210> 151
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 151

```
Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ser
1               5
```

<210> 152
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 152

```
His Ile Trp Asp Ser Arg Val Pro Thr Lys Trp Val
1               5                   10
```

<210> 153
<211> 1446
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 153

```
atgaaacacc tgtggttctt ccttctcctg gtggcagctc ccagatgggt cctgtcccag      60
gttcatctgc aggagtcggg ccccggactg gtgaagcctt cggagaccct gtccctcacg     120
tgcaatgtgt ctgggaccct cgtgcgtgat aactactgga gctggatcag acaaccccctc     180
gggaagcaac ctgagtggat tggctatgtc catgacagcg gggacacgaa ttacaacccc     240
tccctgaaga gtcgagtcca cttatcgttg gacaagtcca aaaacctggt gtccctgagg     300
ctgaccggcg tgaccgccgc ggactcggcc atatattatt gcgcgacaac aaaacacggg     360
aggaggattt atggcgtcgt tgccttcaaa gagtggttca cctatttcta catggacgtc     420
tggggcaaag ggacttcggt caccgtctcc tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc     480
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc     540
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc     600
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg     660
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc     720
agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc     780
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa     840
cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg     900
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat     960
gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc    1020
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa    1080
gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca    1140
caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc    1200
tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag    1260
ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc    1320
tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc    1380
gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt    1440
aaatga                                                              1446
```

<210> 154
<211> 396
<212> ADN
<213> Artificial Secuencia

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 154

caggttcatc tgcaggagtc gggccccgga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acgtgcaatg tgtctgggac cctcgtgcgt gataactact ggagctggat cagacaaccc 120

ctcgggaagc aacctgagtg gattggctat gtccatgaca gcggggacac gaattacaac 180

ccctccctga agagtcgagt ccacttatcg ttggacaagt ccaaaaacct ggtgtccctg 240

aggctgaccg gcgtgaccgc cgcggactcg gccatatatt attgcgcgac aacaaaacac 300

gggaggagga tttatggcgt cgttgccttc aaagagtggt tcacctattt ctacatggac 360

gtctggggca aagggacttc ggtcaccgtc tcctca 396

<210> 155
<211> 481
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 155

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val His Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Asn Val Ser Gly Thr Leu Val
35 40 45

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

Glu Trp Ile Gly Tyr Val His Asp Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro
65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Val His Leu Ser Leu Asp Lys Ser Lys Asn Leu
85 90 95

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

Tyr Cys Ala Thr Thr Lys His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Val Val Ala
115 120 125

Phe Lys Glu Trp Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly
130 135 140

```
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
145                 150                 155                 160

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
                165                 170                 175

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
            180                 185                 190

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
        195                 200                 205

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
    210                 215                 220

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
225                 230                 235                 240

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
                245                 250                 255

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
            260                 265                 270

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
        275                 280                 285

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    290                 295                 300

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
305                 310                 315                 320

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
                325                 330                 335

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            340                 345                 350

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
        355                 360                 365

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    370                 375                 380

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
```

385 390 395 400

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
405 410 415

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
420 425 430

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
435 440 445

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
450 455 460

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470 475 480

Lys

<210> 156
<211> 132
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 156

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

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

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

Gly Tyr Val His Asp Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val His Leu Ser Leu Asp Lys Ser Lys Asn Leu Val Ser Leu
65                  70                  75                  80

Arg Leu Thr Gly Val Thr Ala Ala Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Thr Thr Lys His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Val Val Ala Phe Lys Glu
            100                 105                 110

Trp Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Ser Val
        115                 120                 125

Thr Val Ser Ser
    130
```

<210> 157
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 157

```
Tyr Val His Asp Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1               5                   10                  15
```

<210> 158
<211> 693
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 158

```
atggcctgga ccgttctcct cctcggcctc ctctctcact gcacaggcgc ggtgtctacc      60
tttgtgtcag tggccccagg acagacggcc aggattactt gtggggaaga gagccttgga     120
agtagatctg ttatttggta tcaacagagg ccaggccagg ccccttcatt aatcatctat     180
aataataatg accggccctc agggattcct gaccgatttt ctgggtcccc tggctccact     240
tttgggacca cggccaccct gaccatcacc agtgtcgaag ccggggatga ggccgactat     300
tattgtcata tctgggatag tagacgacca accaattggg tcttcggcga agggaccaca     360
ctgatcgtgt taggtcagcc caaggctgcc ccctcggtca ctctgttccc gccctcctct     420
gaggagcttc aagccaacaa ggccacactg gtgtgtctca taagtgactt ctacccggga     480
gccgtgacag tggcctggaa ggcagatagc agccccgtca aggcgggagt ggagaccacc     540
acaccctcca aacaaagcaa caacaagtac gcggccagca gctacctgag cctgacgcct     600
gagcagtgga agtcccacaa aagctacagc tgccaggtca cgcatgaagg gagcaccgtg     660
gagaagacag tggcccctac agaatgttca tag                                  693
```

<210> 159
<211> 315
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 159

```
acctttgtgt cagtggcccc aggacagacg gccaggatta cttgtgggga agagagcctt      60
ggaagtagat ctgttatttg gtatcaacag aggccaggcc aggccccttc attaatcatc     120
tataataata atgaccggcc ctcagggatt cctgaccgat tttctgggtc ccctggctcc     180
actttttggga ccacggccac cctgaccatc accagtgtcg aagccgggga tgaggccgac     240
tattattgtc atatctggga tagtagacga ccaaccaatt gggtcttcgg cgaagggacc     300
acactgatcg tgtta                                                      315
```

<210> 160
<211> 230
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 160

```
Met Ala Trp Thr Val Leu Leu Leu Gly Leu Leu Ser His Cys Thr Gly
1               5                  10                  15

Ala Val Ser Thr Phe Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile
            20                  25                  30

Thr Cys Gly Glu Glu Ser Leu Gly Ser Arg Ser Val Ile Trp Tyr Gln
        35                  40                  45

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

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Pro Gly Ser Thr
65                  70                  75                  80

Phe Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Thr Ser Val Glu Ala Gly Asp
                85                  90                  95

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Ile Trp Asp Ser Arg Arg Pro Thr Asn
            100                 105                 110

Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Thr Leu Ile Val Leu Gly Gln Pro Lys
        115                 120                 125

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
    130                 135                 140

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
145                 150                 155                 160

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
                165                 170                 175

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
            180                 185                 190

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser
        195                 200                 205

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225                 230
```

<210> 161
<211> 105
<2 12> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 161

```
Thr Phe Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly
1               5                  10                  15

Glu Glu Ser Leu Gly Ser Arg Ser Val Ile Trp Tyr Gln Gln Arg Pro
            20                  25                  30

Gly Gln Ala Pro Ser Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Asn Asp Arg Pro Ser
        35                  40                  45

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

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

Tyr Tyr Cys His Ile Trp Asp Ser Arg Arg Pro Thr Asn Trp Val Phe
                85                  90                  95

Gly Glu Gly Thr Thr Leu Ile Val Leu
            100                 105
```

<210> 162
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 162

```
Gly Glu Glu Ser Leu Gly Ser Arg Ser Val Ile
1               5                  10
```

<210> 163
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 163

Asn Asn Asn Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 164
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 164

His Ile Trp Asp Ser Arg Arg Pro Thr Asn Trp Val
1 5 10

<210> 165
<211> 1446
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 165

atgaaacacc tgtggatctt ccttctcctg gtggcaactc ccagatgggt cgagtcccag 60

ctgcacctgc aggagtcggg cccagggctg gtgaagcctc cggagaccct gtccctcacg 120

tgtagtgtgt ctggcgcctc catcaatgat gcctattgga gttggattcg gcagtcccca 180

gggaagcggc ctgagtgggt tggatatgtc catcacagcg gtgacacaaa ttataatccc 240

tcactcaaga ggcgcgtcac gttttcatta gacacggcca agaatgaagt gtccctgaaa 300

```
ttagtagacc tgaccgctgc ggactcggcc acatattttt gtgcgcgagc acttcacggg      360
aagaggattt atgggatagt tgccctcgga gagttgttca cctacttcta catggacgtc      420
tggggcaagg ggactgcggt caccgtctcc tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc      480
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc      540
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc      600
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg      660
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc      720
agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc      780
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa      840
cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg      900
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat      960
gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc     1020
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa     1080
gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca     1140
caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc     1200
tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag     1260
ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc     1320
tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc     1380
gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt     1440
aaatga                                                               1446
```

<210> 166
<211> 396
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 166

```
cagctgcacc tgcaggagtc gggcccaggg ctggtgaagc ctccggagac cctgtccctc      60

acgtgtagtg tgtctggcgc ctccatcaat gatgcctatt ggagttggat tcggcagtcc     120

ccagggaagc ggcctgagtg ggttggatat gtccatcaca gcggtgacac aaattataat     180

ccctcactca agaggcgcgt cacgttttca ttagacacgg ccaagaatga agtgtccctg     240

aaattagtag acctgaccgc tgcggactcg gccacatatt tttgtgcgcg agcacttcac     300

gggaagagga tttatgggat agttgccctc ggagagttgt tcacctactt ctacatggac     360

gtctggggca aggggactgc ggtcaccgtc tcctca                               396
```

<210> 167
<211> 481
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 167

```
Met Lys His Leu Trp Ile Phe Leu Leu Leu Val Ala Thr Pro Arg Trp
1               5                  10                  15

Val Glu Ser Gln Leu His Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
            20                  25                  30

Pro Pro Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ala Ser Ile
        35                  40                  45

Asn Asp Ala Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Arg Pro
    50                  55                  60

Glu Trp Val Gly Tyr Val His His Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Arg Arg Val Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ala Lys Asn Glu
                85                  90                  95

Val Ser Leu Lys Leu Val Asp Leu Thr Ala Ala Asp Ser Ala Thr Tyr
            100                 105                 110

Phe Cys Ala Arg Ala Leu His Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala
        115                 120                 125

Leu Gly Glu Leu Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly
    130                 135                 140

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
                165                 170                 175

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
            180                 185                 190

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
        195                 200                 205
```

```
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
    210                 215                 220

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
225                 230                 235                 240

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
                245                 250                 255

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
            260                 265                 270

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
        275                 280                 285

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    290                 295                 300

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
305                 310                 315                 320

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
                325                 330                 335

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            340                 345                 350

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
        355                 360                 365

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    370                 375                 380

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
385                 390                 395                 400

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                405                 410                 415

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            420                 425                 430

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        435                 440                 445

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
```

```
            450                 455                 460

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465                 470                 475                 480

Lys
```

<210> 168
<211> 132
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

< 220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 168

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

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

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Arg Pro Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Tyr Val His His Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Arg Arg Val Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ala Lys Asn Glu Val Ser Leu
65                  70                  75                  80

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

Arg Ala Leu His Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Leu Gly Glu
            100                 105                 110

Leu Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Ala Val
        115                 120                 125

Thr Val Ser Ser
    130
```

<210> 169
<211> 5
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 169

Asp Ala Tyr Trp Ser
1 5

<210> 170
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 170

Tyr Val His His Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Arg
1 5 10 15

<210> 171
<211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 171

Ala Leu His Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Leu Gly Glu Leu
1 5 10 15

Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val
20

<210> 172
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 172

Gly Ala Ser Ile Asn Asp
1 5

<210> 173
<211> 9

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 173

Tyr Val His His Ser Gly Asp Thr Asn
1 5

<210> 174
<211> 693
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 174

atggcctgga ccgttctcct cctcggcctc ctctctcact gcacaggctc tctggcctcc 60

tctatgtccg tgtccccggg ggagacggcc aagatctcct gtggaaaaga gagcattggt 120

agcagagctg tgcaatggta tcagcagaag ccaggccagc ccccctcatt gattatctat 180

aataatcagg accgccccgc aggggtccct gagcgattct ctgcctcccc tgacttccgt 240

cctgggacca cggccaccct gaccatcacc aatgtcgacg ccgaggatga ggccgactat 300

tactgtcata tatatgatgc tagaggtggc accaattggg tcttcgacag agggaccaca 360

ctgaccgtct taggtcagcc caaggctgcc ccctcggtca ctctgttccc gccctcctct 420

gaggagcttc aagccaacaa ggccacactg gtgtgtctca taagtgactt ctacccggga 480

gccgtgacag tggcctggaa ggcagatagc agccccgtca aggcgggagt ggagaccacc 540

acaccctcca aacaaagcaa caacaagtac gcggccagca gctacctgag cctgacgcct 600

gagcagtgga agtcccacaa aagctacagc tgccaggtca cgcatgaagg gagcaccgtg 660

gagaagacag tggcccctac agaatgttca tag 693

<210> 175
<211> 315
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

< 220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 175

```
tcctctatgt ccgtgtcccc gggggagacg gccaagatct cctgtggaaa agagagcatt      60

ggtagcagag ctgtgcaatg gtatcagcag aagccaggcc agccccctc attgattatc      120

tataataatc aggaccgccc cgcaggggtc cctgagcgat tctctgcctc ccctgacttc      180

cgtcctggga ccacggccac cctgaccatc accaatgtcg acgccgagga tgaggccgac      240

tattactgtc atatatatga tgctagaggt ggcaccaatt gggtcttcga cagagggacc      300

acactgaccg tctta                                                       315
```

<210> 176
<211> 230
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 176

```
Met Ala Trp Thr Val Leu Leu Leu Gly Leu Leu Ser His Cys Thr Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Ala Ser Ser Met Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala Lys Ile
            20                  25                  30

Ser Cys Gly Lys Glu Ser Ile Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln
        35                  40                  45

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

Arg Pro Ala Gly Val Pro Glu Arg Phe Ser Ala Ser Pro Asp Phe Arg
65                  70                  75                  80

Pro Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Asp Ala Glu Asp
                85                  90                  95

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Ile Tyr Asp Ala Arg Gly Gly Thr Asn
            100                 105                 110

Trp Val Phe Asp Arg Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
        115                 120                 125

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
    130                 135                 140

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
145                 150                 155                 160

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
                165                 170                 175

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
            180                 185                 190

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser
        195                 200                 205

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val

            210                 215                 220

        Ala Pro Thr Glu Cys Ser
        225                 230
```

<210> 177
<211> 105
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 177

```
Ser Ser Met Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala Lys Ile Ser Cys Gly
1               5                  10                  15

Lys Glu Ser Ile Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            20                  25                  30

Gly Gln Pro Pro Ser Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ala
        35                  40                  45

Gly Val Pro Glu Arg Phe Ser Ala Ser Pro Asp Phe Arg Pro Gly Thr
    50                  55                  60

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

Tyr Tyr Cys His Ile Tyr Asp Ala Arg Gly Gly Thr Asn Trp Val Phe
                85                  90                  95

Asp Arg Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 178
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 178

```
Gly Lys Glu Ser Ile Gly Ser Arg Ala Val Gln
1               5                   10
```

<210> 179
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 179

Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ala
1 5

<210> 180
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 180

His Ile Tyr Asp Ala Arg Gly Gly Thr Asn Trp Val
1 5 10

<210> 181
<211> 1455
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 181

atgaaacacc tgtggttctt cttcctgctg gtggcggctc ccagatgcgt cctgtcccag 60

tcgcagctgc aggagtcggg cccacgactg gtggaggcct cggagaccct gtcactcacg 120

tgcaatgtgt ccggcgagtc cactggtgcc tgtacttatt tctggggctg ggtccggcag 180

gccccaggga aggggctgga gtggatcggg agtttgtccc attgtcagag tttctggggt 240

tccggttgga ccttccacaa cccgtctctc aagagtcgac tcacgatttc actcgacacg 300

cccaagaatc aggtcttcct caagctcact tctctgactg ccgcggacac ggccacttac 360

tactgtgcgc gattcgacgg cgaagtcttg gtctataatc attggccaaa gccggcctgg 420

gtggacctct ggggccgcgg aataccggtc accgtctcct cagcctccac caagggccca 480

tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc 540

tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg 600

accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc 660

agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat 720

cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact 780

cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc 840

cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg 900

```
gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag      960

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc     1020

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc     1080

tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc     1140

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc     1200

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc     1260

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc     1320

ttcttcctct atagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc     1380

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg     1440

tctccgggta aatga                                                      1455
```

<210> 182
<211> 405
< 212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 182

```
cagtcgcagc tgcaggagtc gggcccacga ctggtggagg cctcggagac cctgtcactc       60

acgtgcaatg tgtccggcga gtccactggt gcctgtactt atttctgggg ctgggtccgg      120

caggccccag ggaaggggct ggagtggatc gggagtttgt cccattgtca gagtttctgg      180

ggttccggtt ggaccttcca caacccgtct ctcaagagtc gactcacgat ttcactcgac      240

acgcccaaga atcaggtctt cctcaagctc acttctctga ctgccgcgga cacggccact      300

tactactgtg cgcgattcga cggcgaagtc ttggtctata atcattggcc aaagccggcc      360

tgggtggacc tctggggccg cggaataccg gtcaccgtct cctca                      405
```

<210> 183
<211> 484
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 183

```
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Phe Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Cys
1               5                  10                  15

Val Leu Ser Gln Ser Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Arg Leu Val Glu
            20                  25                  30
```

```
Ala Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Asn Val Ser Gly Glu Ser Thr
        35                  40                  45

Gly Ala Cys Thr Tyr Phe Trp Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Leu Ser His Cys Gln Ser Phe Trp Gly
65                  70                  75                  80

Ser Gly Trp Thr Phe His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Leu Asp Thr Pro Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Leu Thr Ser Leu
            100                 105                 110

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Asp Gly Glu
        115                 120                 125

Val Leu Val Tyr Asn His Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp
    130                 135                 140

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
            180                 185                 190

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
        195                 200                 205

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
    210                 215                 220

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
225                 230                 235                 240

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
                245                 250                 255

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
```

```
                275                 280                 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385                 390                 395                 400

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys
```

<210> 184
<211> 135
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 184

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Asn Val Ser Gly Glu Ser Thr Gly Ala Cys
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Leu Ser His Cys Gln Ser Phe Trp Gly Ser Gly Trp
    50                  55                  60

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

Thr Pro Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Leu Thr Ser Leu Thr Ala Ala
                85                  90                  95

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Asp Gly Glu Val Leu Val
            100                 105                 110

Tyr Asn His Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp Gly Arg Gly
        115                 120                 125

Ile Pro Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 185
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 185

```
Ala Cys Thr Tyr Phe Trp Gly
1               5
```

<210> 186
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

< 400> 186

Ser Leu Ser His Cys Gln Ser Phe Trp Gly Ser Gly Trp Thr Phe His
1 5 10 15

Asn Pro Ser Leu Lys Ser
20

<210> 187
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 187

Phe Asp Gly Glu Val Leu Val Tyr Asn His Trp Pro Lys Pro Ala Trp
1 5 10 15

Val Asp Leu

<210> 188
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 188

Gly Glu Ser Thr Gly Ala Cys Thr
1 5

<210> 189
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 189

Ser Leu Ser His Cys Gln Ser Phe Trp Gly Ser Gly Trp Thr Phe
1 5 10 15

<210> 190
<211> 693
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 190

atggcctggg ctctgctcct cctcaccctc ctcactcagg gcacaggggc ctgggcccag 60
tctgccctga ctcagcctcc ctccgcgtcc gggtctcctg gacagtcaat caccatctcc 120
tgcaatggaa ccgccactaa ctttgtctcc tggtaccaac aattcccaga caaggccccc 180
aaactcatca tttttggggt cgataagcgc ccccccggtg tccccgatcg tttctctggc 240
tcccggtctg gcacgacggc ctcccttacc gtctcccgac tccagactga cgatgaggct 300
gtctattatt gcggttcact tgtcggcaac tgggatgtga ttttcggcgg agggaccacc 360
ttgaccgtcc taggtcagcc caaggctgcc ccctcggtca ctctgttccc gccctcctct 420
gaggagcttc aagccaacaa ggccacactg gtgtgtctca taagtgactt ctacccggga 480
gccgtgacag tggcctggaa ggcagatagc agccccgtca aggcgggagt ggagaccacc 540
acaccctcca aacaaagcaa caacaagtac gcggccagca gctacctgag cctgacgcct 600
gagcagtgga agtcccacaa aagctacagc tgccaggtca cgcatgaagg gagcaccgtg 660
gagaagacag tggcccctac agaatgttca tag 693

<210> 191
<211> 315
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 191

cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc aatcaccatc 60
tcctgcaatg gaaccgccac taactttgtc tcctggtacc aacaattccc agacaaggcc 120
cccaaactca tcatttttgg ggtcgataag cgcccccccg gtgtccccga tcgtttctct 180
ggctcccggt ctggcacgac ggcctccctt accgtctccc gactccagac tgacgatgag 240
gctgtctatt attgcggttc acttgtcggc aactgggatg tgattttcgg cggagggacc 300
accttgaccg tccta 315

<210> 192
<211> 230
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 192

```
Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly
1               5                  10                  15

Ala Trp Ala Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser

            20                  25                  30

Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Asn Gly Thr Ala Thr Asn Phe
        35                  40                  45

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Asp Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile
    50                  55                  60

Phe Gly Val Asp Lys Arg Pro Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
65                  70                  75                  80

Ser Arg Ser Gly Thr Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Arg Leu Gln Thr
                85                  90                  95

Asp Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp
            100                 105                 110

Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
        115                 120                 125

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
    130                 135                 140

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
145                 150                 155                 160

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
                165                 170                 175

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
            180                 185                 190

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser
        195                 200                 205

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225                 230
```

<210> 193
<211> 105
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 193

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Asn Gly Thr Ala Thr Asn Phe Val Ser Trp
            20                  25                  30

Tyr Gln Gln Phe Pro Asp Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Phe Gly Val
        35                  40                  45

Asp Lys Arg Pro Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser
    50                  55                  60

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

Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp Val Ile Phe
                85                  90                  95

Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 194
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 194

```
Asn Gly Thr Ala Thr Asn Phe Val Ser
1               5
```

<210> 195
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

< 220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 195

Gly Val Asp Lys Arg Pro Pro
1 5

<210> 196
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 196

Gly Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp Val Ile
1 5 10

<210> 19 7
<211> 1455
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 197

```
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcggctc ccagatgggt cctgtcccag      60
ccgcagctgc aggagtcggg gccaggactg gtggaggctt cggagaccct gtccctcacc     120
tgcactgtgt ccggcgactc cactgctgct tgtgactatt tctggggctg ggtccggcag     180
cccccaggga agggcctgga gtggattggg ggtttgtcac attgtgcagg ttactacaat     240
actggctgga cctaccacaa cccgtctctc aagagtcggc tcacgatttc actcgacacc     300
cccaagaatc aggtcttcct gaagttaaat tctgtgaccg ccgcggacac ggccatttac     360
tactgtgcgc gattcgacgg cgaagttttg gtgtaccacg attggccaaa gccggcctgg     420
gtcgacctct ggggccgggg aactttggtc accgtctcct cagcctccac caagggccca     480
tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc     540
tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg     600
accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc     660
agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat     720
cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact     780
cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc     840
cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg     900
gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag     960
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc    1020
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc    1080
tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc    1140
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc    1200
agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc    1260
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc    1320
ttcttcctct atagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc    1380
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg    1440
tctccgggta aatga                                                     1455
```

<210> 198
<211> 405
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 198

```
cagccgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtggagg cttcggagac cctgtccctc       60

acctgcactg tgtccggcga ctccactgct gcttgtgact atttctgggg ctgggtccgg      120

cagcccccag ggaagggcct ggagtggatt gggggtttgt cacattgtgc aggttactac      180

aatactggct ggacctacca caacccgtct ctcaagagtc ggctcacgat ttcactcgac      240

acccccaaga atcaggtctt cctgaagtta aattctgtga ccgccgcgga cacggccatt      300

tactactgtg cgcgattcga cggcgaagtt ttggtgtacc acgattggcc aaagccggcc      360

tgggtcgacc tctggggccg gggaactttg gtcaccgtct cctca                      405
```

<210> 199
<211> 484
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 199

```
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1               5                  10                  15

Val Leu Ser Gln Pro Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Glu
            20                  25                  30

Ala Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Thr
        35                  40                  45

Ala Ala Cys Asp Tyr Phe Trp Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gly Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Thr Gly Trp Thr Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
```

85 90 95

Ser Leu Asp Thr Pro Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val
100 105 110

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Asp Gly Glu
115 120 125

Val Leu Val Tyr His Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp
130 135 140

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
165 170 175

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
180 185 190

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
195 200 205

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
210 215 220

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
225 230 235 240

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
245 250 255

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

```
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385                 390                 395                 400

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys
```

<210> 200
<211> 135
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 200

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Thr Ala Ala Cys
            20                  25                  30

Asp Tyr Phe Trp Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Gly Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Thr Gly Trp

    50                  55                  60

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

Thr Pro Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala
                85                  90                  95

Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Asp Gly Glu Val Leu Val
            100                 105                 110

Tyr His Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp Gly Arg Gly
        115                 120                 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 201
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 201

```
Ala Cys Asp Tyr Phe Trp Gly
1               5
```

<210> 202
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 202

```
Gly Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Thr Gly Trp Thr Tyr His
1               5                   10                  15

Asn Pro Ser Leu Lys Ser
            20
```

<210> 203
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 203

```
Phe Asp Gly Glu Val Leu Val Tyr His Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp
1               5                   10                  15

Val Asp Leu
```

<210> 204
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 204

```
Gly Asp Ser Thr Ala Ala Cys Asp
1               5
```

<210> 205
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 205

```
Gly Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Thr Gly Trp Thr Tyr
1               5                   10                  15
```

<210> 206
<211> 693
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 206

atggcctggg ctctgctcct cctcaccctc ctcactcagg gcacaggggc ctgggcccag 60

tctgccctga ctcagcctcc ctccgcgtcc gggtctcctg gacagtcaat ctccatctcc 120

tgcactggaa ccagcaatag gtttgtctcc tggtaccagc aacacccagg caaggccccc 180

aaactcgtca tttatggggt caataagcgc ccctcaggtg tccctgatcg tttttctggc 240

tccaagtctg gcaacacggc ctccctgacc gtctctgggc tccagactga cgatgaggct 300

gtctattact gcagctcact tgtaggcaac tgggatgtga ttttcggcgg agggaccaag 360

ttgaccgtcc tgggtcagcc caaggctgcc ccctcggtca ctctgttccc gccctcctct 420

gaggagcttc aagccaacaa ggccacactg gtgtgtctca taagtgactt ctacccggga 480

gccgtgacag tggcctggaa ggcagatagc agccccgtca aggcgggagt ggagaccacc 540

acaccctcca aacaaagcaa caacaagtac gcggccagca gctacctgag cctgacgcct 600

gagcagtgga agtcccacaa aagctacagc tgccaggtca cgcatgaagg gagcaccgtg 660

gagaagacag tggcccctac agaatgttca tag 693

<210> 207
<211> 315
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 207

cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc aatctccatc 60

tcctgcactg gaaccagcaa taggtttgtc tcctggtacc agcaacaccc aggcaaggcc 120

cccaaactcg tcatttatgg ggtcaataag cgcccctcag gtgtccctga tcgttttttct 180

ggctccaagt ctggcaacac ggcctccctg accgtctctg ggctccagac tgacgatgag 240

gctgtctatt actgcagctc acttgtaggc aactgggatg tgattttcgg cggagggacc 300

aagttgaccg tcctg 315

<210> 208
<211> 230
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 208

```
Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly
1               5                  10                  15

Ala Trp Ala Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser
            20                  25                  30

Pro Gly Gln Ser Ile Ser Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Asn Arg Phe
        35                  40                  45

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Val Ile
    50                  55                  60

Tyr Gly Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
65                  70                  75                  80

Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Thr
                85                  90                  95

Asp Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp
            100                 105                 110

Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
        115                 120                 125

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
    130                 135                 140

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
145                 150                 155                 160

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
                165                 170                 175

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
            180                 185                 190

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser
        195                 200                 205

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225                 230
```

<210> 209
<211> 105
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 209

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

Ser Ile Ser Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Asn Arg Phe Val Ser Trp
            20                  25                  30

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

Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser

    50                  55                  60

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

Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp Val Ile Phe
                85                  90                  95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 210
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 210

```
Thr Gly Thr Ser Asn Arg Phe Val Ser
1               5
```

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

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 211

Gly Val Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

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

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 212

Ser Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp Val Ile
1 5 10

<210> 213
<211> 1437
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
< 223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 213

```
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcggctc ccagatgggt cctgtcccag      60
gtgcagctgc aggagtcggg cccaggactg gtgaagcctg cggagaccct gtccctcacc     120
tgcagtgtct ctggagaatc tatcaatact ggtcattact actggggctg ggtccgtcag     180
gtcccaggga agggacttga gtggataggt catatccatt atacgacggc tgtcctgcac     240
aacccgtccc tcaagagtcg actcaccatc aaaatttaca cgttgagaaa ccagattacc     300
ctgaggctca gtaatgtgac ggccgcggac acggccgtct atcactgcgt acgatccggc     360
ggcgacatct tatattatta tgagtggcaa aagccgcact ggttctctcc ctggggcccg     420
ggaatccacg tcaccgtctc gagcgcctcc accaagggcc catcggtctt ccccctggca     480
ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca gcggccctgg gctgcctggt caaggactac     540
ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc     600
ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc     660
tccagcagct tgggcaccca gacctacatc tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc     720
aaggtggaca agagagttga gcccaaatct tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc     780
ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac     840
accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa     900
gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca     960
aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg    1020
caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca    1080
gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac    1140
accctgcccc catcccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc    1200
aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac    1260
aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttcct ctatagcaag    1320
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat    1380
gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatga       1437
```

<210> 214
<211> 387
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 214

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctgcggagac cctgtccctc 60

acctgcagtg tctctggaga atctatcaat actggtcatt actactgggg ctgggtccgt 120

caggtcccag ggaagggact tgagtggata ggtcatatcc attatacgac ggctgtcctg 180

cacaacccgt ccctcaagag tcgactcacc atcaaaattt acacgttgag aaaccagatt 240

accctgaggc tcagtaatgt gacggccgcg gacacggccg tctatcactg cgtacgatcc 300

ggcggcgaca tcttatatta ttatgagtgg caaaagccgc actggttctc tccctggggc 360

ccgggaatcc acgtcaccgt ctcgagc 387

<210> 215
<211> 478
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 215

```
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1               5                  10                  15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
            20                  25                  30

Pro Ala Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Glu Ser Ile
        35                  40                  45

Asn Thr Gly His Tyr Tyr Trp Gly Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Ile His Tyr Thr Thr Ala Val Leu His
65                  70                  75                  80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Lys Ile Tyr Thr Leu Arg
                85                  90                  95

Asn Gln Ile Thr Leu Arg Leu Ser Asn Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Val Tyr His Cys Val Arg Ser Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Tyr Tyr Glu
        115                 120                 125

Trp Gln Lys Pro His Trp Phe Ser Pro Trp Gly Pro Gly Ile His Val
    130                 135                 140

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
145                 150                 155                 160
```

```
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
                165                 170                 175

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
            180                 185                 190

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
        195                 200                 205

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
    210                 215                 220

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
225                 230                 235                 240

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
                245                 250                 255

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
            260                 265                 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
        275                 280                 285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
    290                 295                 300

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
305                 310                 315                 320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                325                 330                 335

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            340                 345                 350

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        355                 360                 365

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    370                 375                 380

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
385                 390                 395                 400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
```

```
                 405                 410                 415

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            420                 425                 430

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        435                 440                 445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    450                 455                 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470                 475
```

<210> 216
<211> 129
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 216

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Glu Ser Ile Asn Thr Gly
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly His Ile His Tyr Thr Thr Ala Val Leu His Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Thr Leu Arg Leu Ser Asn Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr His
                85                  90                  95

Cys Val Arg Ser Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Tyr Tyr Glu Trp Gln Lys
            100                 105                 110

Pro His Trp Phe Ser Pro Trp Gly Pro Gly Ile His Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser
```

<210> 217
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 217

```
Thr Gly His Tyr Tyr Trp Gly
1               5
```

<210> 218
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 218

```
His Ile His Tyr Thr Thr Ala Val Leu His Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1               5                  10                  15
```

<210> 219
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Secuencia

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 219

Ser Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Tyr Tyr Glu Trp Gln Lys Pro His Trp
1 5 10 15

Phe Ser Pro

<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 220

Gly Glu Ser Ile Asn Thr Gly His
1 5

<210> 221
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

< 400> 221

His Ile His Tyr Thr Thr Ala Val Leu
1 5

<210> 222
<211> 708
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 222

```
atggcctggg ctctgctcct cctcaccctc ctcactcagg gcacagggtc ctgggcccag      60
tctgccctga ctcagcctcc ctccgcgtcc gggtctcttg gacagtcagt caccatctcc     120
tgcaatggaa ccagcagtga cattggcggt tggaattttg tctcctggta tcaacagttc     180
ccgggcagag cccccagact cattattttt gaggtcaata agcggccctc aggggtccct     240
ggtcgcttct ctggctccaa gtcgggcaat tcggcctccc tgaccgtctc tgggctccag     300
tctgacgatg agggtcaata tttctgcagt tcacttttcg gcaggtggga tgttgttttt     360
ggcgggggga ccaagctgac cgtcctaggt cagcccaagg ctgcccctc ggtcactctg      420
ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt     480
gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg     540
ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac     600
ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacaaaagct acagctgcca ggtcacgcat     660
gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttcatag                  708
```

<210> 223
<211> 330
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 223

```
cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ttggacagtc agtcaccatc       60
tcctgcaatg gaaccagcag tgacattggc ggttggaatt ttgtctcctg gtatcaacag      120
ttcccgggca gagcccccag actcattatt tttgaggtca ataagcggcc ctcaggggtc      180
cctggtcgct tctctggctc caagtcgggc aattcggcct ccctgaccgt ctctgggctc      240
cagtctgacg atgagggtca atatttctgc agttcacttt tcggcaggtg ggatgttgtt      300
tttggcgggg ggaccaagct gaccgtccta                                       330
```

<210> 224
<211> 235
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 224

```
Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly
1               5                  10                  15

Ser Trp Ala Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser
            20                  25                  30

Leu Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Asn Gly Thr Ser Ser Asp Ile
        35                  40                  45

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

Pro Arg Leu Ile Ile Phe Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80

Gly Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Ser Ala Ser Leu Thr Val
                85                  90                  95

Ser Gly Leu Gln Ser Asp Asp Glu Gly Gln Tyr Phe Cys Ser Ser Leu
            100                 105                 110

Phe Gly Arg Trp Asp Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
        115                 120                 125

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

Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
145                 150                 155                 160

Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser
                165                 170                 175

Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn

            180                 185                 190

Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp
        195                 200                 205

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

Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225                 230                 235
```

<210> 225
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 225

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

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

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

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

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

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

Trp Asp Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 226
<211> 14
<212> PRT
<213>Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 226

```
Asn Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Trp Asn Phe Val Ser
1               5                   10
```

<210> 227
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

< 400> 227

Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 228
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 228

Ser Ser Leu Phe Gly Arg Trp Asp Val Val
1 5 10

<210> 229
<211> 1449
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 229

atgaaacacc tgtggttctt cctcttgctg gtggcggctc ccagatgggt cctgtcccag 60

ttgcagatgc aggagtcggg cccaggactg gtgaagcctt cggagaccct gtctctgagt 120

tgcactgtct ctggtgactc cataaggggt ggcgagtggg gcgataaaga ttatcattgg 180

ggctgggtcc gccactcagc aggaaagggc ctggagtgga ttgggagtat ccattggagg 240

gggaccaccc actacaaaga gtccctcagg agaagagtga gtatgtcgat cgacacgtcc 300

aggaattggt tctccctgag gctggcctct gtgaccgccg cggacacggc cgtctacttt 360

tgtgcgagac accgacatca tgatgttttc atgttggtcc ctattgcggg ctggttcgac 420

gtctggggcc cgggagtcca ggtcaccgtc tcgagcgcct ccaccaaggg cccatcggtc 480

ttccccctgg caccctcctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct gggctgcctg 540

gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc 600

ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg 660

```
gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag      720
cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca      780
tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttcct cttccccca       840
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac      900
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat      960
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc     1020
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac     1080
aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa      1140
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg     1200
acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg     1260
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc     1320
ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc     1380
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg     1440
ggtaaatga                                                            1449
```

<210> 230
<211> 399
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 230

```
cagttgcaga tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtctctg       60
agttgcactg tctctggtga ctccataagg ggtggcgagt ggggcgataa agattatcat      120
tggggctggg tccgccactc agcaggaaag ggcctggagt ggattgggag tatccattgg      180
aggggacca cccactacaa agagtccctc aggagaagag tgagtatgtc gatcgacacg       240
tccaggaatt ggttctccct gaggctggcc tctgtgaccg ccgcggacac ggccgtctac      300
ttttgtgcga gacaccgaca tcatgatgtt ttcatgttgg tccctattgc gggctggttc      360
gacgtctggg gcccgggagt ccaggtcacc gtctcgagc                             399
```

<210> 231
<211> 482
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 231

```
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1               5                  10                  15

Val Leu Ser Gln Leu Gln Met Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
            20                  25                  30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile
        35                  40                  45

Arg Gly Gly Glu Trp Gly Asp Lys Asp Tyr His Trp Gly Trp Val Arg
    50                  55                  60

His Ser Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile His Trp Arg
65                  70                  75                  80

Gly Thr Thr His Tyr Lys Glu Ser Leu Arg Arg Arg Val Ser Met Ser
                85                  90                  95

Ile Asp Thr Ser Arg Asn Trp Phe Ser Leu Arg Leu Ala Ser Val Thr
            100                 105                 110

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His Arg His His Asp
        115                 120                 125

Val Phe Met Leu Val Pro Ile Ala Gly Trp Phe Asp Val Trp Gly Pro
    130                 135                 140

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
                165                 170                 175

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
            180                 185                 190

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
        195                 200                 205

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
    210                 215                 220

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
225                 230                 235                 240

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
```

245 250 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
260 265 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Lys

<210> 232
<211> 133
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 232

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

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

Glu Trp Gly Asp Lys Asp Tyr His Trp Gly Trp Val Arg His Ser Ala
        35                  40                  45

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile His Trp Arg Gly Thr Thr
    50                  55                  60

His Tyr Lys Glu Ser Leu Arg Arg Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr
65                  70                  75                  80

Ser Arg Asn Trp Phe Ser Leu Arg Leu Ala Ser Val Thr Ala Ala Asp
                85                  90                  95

Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His Arg His His Asp Val Phe Met
            100                 105                 110

Leu Val Pro Ile Ala Gly Trp Phe Asp Val Trp Gly Pro Gly Val Gln
        115                 120                 125

Val Thr Val Ser Ser
    130
```

<210> 233
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 233

```
Gly Gly Glu Trp Gly Asp Lys Asp Tyr His Trp Gly
1               5                  10
```

<210> 234
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 234

```
Ser Ile His Trp Arg Gly Thr Thr His Tyr Lys Glu Ser Leu Arg Arg
1               5                   10                  15
```

<210> 235
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 235

```
His Arg His His Asp Val Phe Met Leu Val Pro Ile Ala Gly Trp Phe
1               5                   10                  15

Asp Val
```

<210> 236
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 236

```
Gly Asp Ser Ile Arg Gly Gly Glu Trp Gly Asp Lys Asp
1               5                   10
```

<210> 237
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 237

```
Ser Ile His Trp Arg Gly Thr Thr His
1               5
```

<210> 238
<211> 705
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 238

atggaaaccc cagctcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccactgga 60

gaaattgtga tgacgcagtc tcccgacacc ctgtctgtct ctccagggga gacagtcaca 120

ctctcctgca gggccagtca gaatattaac aagaatttag cctggtacca atacaaacct 180

ggccagtctc ccaggctcgt aatttttgaa acatatagca agatcgctgc tttccctgcc 240

aggttcgttg ccagtggttc tgggacagag ttcactctca ccatcaacaa catgcagtct 300

gaagatgttg cagtttatta ctgtcaacaa tatgaagagt ggcctcggac gttcgggcaa 360

gggaccaagg tggatatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 705

<210> 239
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 239

gaaattgtga tgacgcagtc tcccgacacc ctgtctgtct ctccagggga gacagtcaca 60

ctctcctgca gggccagtca gaatattaac aagaatttag cctggtacca atacaaacct 120

ggccagtctc ccaggctcgt aatttttgaa acatatagca agatcgctgc tttccctgcc 180

aggttcgttg ccagtggttc tgggacagag ttcactctca ccatcaacaa catgcagtct 240

gaagatgttg cagtttatta ctgtcaacaa tatgaagagt ggcctcggac gttcgggcaa 300

gggaccaagg tggatatcaa a 321

<210> 240
<211> 234
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 240

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

```
1               5                   10                  15

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

Val Ser Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn
        35                  40                  45

Ile Asn Lys Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Tyr Lys Pro Gly Gln Ser Pro
    50                  55                  60

Arg Leu Val Ile Phe Glu Thr Tyr Ser Lys Ile Ala Ala Phe Pro Ala
65                  70                  75                  80

Arg Phe Val Ala Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn
                85                  90                  95

Asn Met Gln Ser Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu
            100                 105                 110

Glu Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
        115                 120                 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
    130                 135                 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145                 150                 155                 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
            180                 185                 190

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

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
    210                 215                 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225                 230
```

<210> 241

<400> 241

000

<210> 242
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 242

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

Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Asn
            20                  25                  30

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

Phe Glu Thr Tyr Ser Lys Ile Ala Ala Phe Pro Ala Arg Phe Val Ala
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Glu Trp Pro Arg
                85                  90                  95

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

<210> 243
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 243

```
Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Asn Leu Ala
1               5                  10
```

<210> 244
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 244

Glu Thr Tyr Ser Lys Ile Ala
1 5

<210> 245
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Secuencia

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 245

Gln Gln Tyr Glu Glu Trp Pro Arg Thr
1 5

<210> 246
<211> 1452
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 246

atgaaacacc tgtggttctt cctcctgcta gtggcggctc ccagatgggt cctgtcgcag 60

ctgcagttgc aggaatcggg cccaggactg gtgaagcctt cggagaccct gtccctgact 120

tgcacagttt ctggtggctc catgaggggc accgactggg gcgagaatga cttccactac 180

ggctggatcc gccagtcctc cgcaaagggg ctggagtgga ttgggagcat ccattggagg 240

gggaggacca cccactacaa gacgtccttc aggagtcggg ccaccttgtc gatagacacg 300

tccaataatc gcttctccct gacgtttagt tttgtgaccg ccgcggacac ggccgtctac 360

tattgtgcga gacataaata tcatgatatt ttcagggtgg tccctgttgc gggctggttc 420

gacccctggg gccagggatt actggtcacc gtctcgagcg cctccaccaa gggcccatcg 480

gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 540

ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 600

agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 660

gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac 720

aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagccca aatcttgtga caaaactcac 780

acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc ctgggggggac cgtcagtctt cctcttcccc 840

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 900

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 960

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1020

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1080

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1140

gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1200

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1260

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1320

ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1380

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1440

ccgggtaaat ga 1452

<210> 247
<211> 402
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 247

```
cagctgcagt tgcaggaatc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctg       60

acttgcacag tttctggtgg ctccatgagg ggcaccgact ggggcgagaa tgacttccac      120

tacggctgga tccgccagtc ctccgcaaag gggctggagt ggattgggag catccattgg      180

aggggggagga ccacccacta caagacgtcc ttcaggagtc gggccacctt gtcgatagac      240

acgtccaata atcgcttctc cctgacgttt agttttgtga ccgccgcgga cacggccgtc      300

tactattgtg cgagacataa atatcatgat attttcaggg tggtccctgt tgcgggctgg      360

ttcgaccccct ggggccaggg attactggtc accgtctcga gc                        402
```

<210> 248
<211> 483
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 248

```
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1               5                  10                  15

Val Leu Ser Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
            20                  25                  30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Met
        35                  40                  45
```

```
Arg Gly Thr Asp Trp Gly Glu Asn Asp Phe His Tyr Gly Trp Ile Arg
    50                  55                  60

Gln Ser Ser Ala Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile His Trp Arg
65                  70                  75                  80

Gly Arg Thr Thr His Tyr Lys Thr Ser Phe Arg Ser Arg Ala Thr Leu
                85                  90                  95

Ser Ile Asp Thr Ser Asn Asn Arg Phe Ser Leu Thr Phe Ser Phe Val
            100                 105                 110

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg His Lys Tyr His
        115                 120                 125

Asp Ile Phe Arg Val Val Pro Val Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly
    130                 135                 140

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
                165                 170                 175

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
            180                 185                 190

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
        195                 200                 205

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
    210                 215                 220

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
225                 230                 235                 240

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
                245                 250                 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
    290                 295                 300
```

```
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
            340                 345                 350

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
        355                 360                 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
    370                 375                 380

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
385                 390                 395                 400

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
                405                 410                 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
            420                 425                 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
        435                 440                 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
    450                 455                 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Pro Gly Lys
```

<210> 249
<211> 134
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 249

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Met Arg Gly Thr
            20                  25                  30

Asp Trp Gly Glu Asn Asp Phe His Tyr Gly Trp Ile Arg Gln Ser Ser
        35                  40                  45

Ala Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile His Trp Arg Gly Arg Thr
    50                  55                  60

Thr His Tyr Lys Thr Ser Phe Arg Ser Arg Ala Thr Leu Ser Ile Asp
65                  70                  75                  80

Thr Ser Asn Asn Arg Phe Ser Leu Thr Phe Ser Phe Val Thr Ala Ala
                85                  90                  95

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg His Lys Tyr His Asp Ile Phe
            100                 105                 110

Arg Val Val Pro Val Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Leu
        115                 120                 125

Leu Val Thr Val Ser Ser
    130
```

<210> 250
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 250

```
Gly Thr Asp Trp Gly Glu Asn Asp Phe His Tyr Gly
1               5                   10
```

<210> 251
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 251

```
Ser Ile His Trp Arg Gly Arg Thr Thr His Tyr Lys Thr Ser Phe Arg
1               5                   10                  15

Ser
```

<210> 252
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 252

```
His Lys Tyr His Asp Ile Phe Arg Val Val Pro Val Ala Gly Trp Phe
1               5                   10                  15

Asp Pro
```

<210> 253
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 253

```
Gly Gly Ser Met Arg Gly Thr Asp Trp Gly Glu Asn Asp
1               5                   10
```

<210> 254
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 254

```
Ser Ile His Trp Arg Gly Arg Thr Thr His
1               5                   10
```

<210> 255
<211> 705
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 255

```
atggaaaccc cagctcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga tagcactgga   60
gaaatagtga tgacgcagtc tccacccacc ctgtctgtgt ctccagggga aacagccaca  120
ctctcctgta gggccagtca gaatgttaag aataatttag cctggtacca gctgaaacct  180
ggccaggctc ccaggctcct catctttgat gcgtccagca gggccggtgg tattcctgac  240
aggttcagtg gcagcggtta tgggacagac ttcactctca ccgtcaacag tgtgcagtcc  300
gaagattttg gagattattt ttgtcagcaa tatgaagagt ggcctcggac gttcggccaa  360
gggaccaagg tggatatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca  420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat  480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag  540
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg  600
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc  660
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag                  705
```

<210> 256
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 256

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccacccacc ctgtctgtgt ctccagggga aacagccaca   60
ctctcctgta gggccagtca gaatgttaag aataatttag cctggtacca gctgaaacct  120
ggccaggctc ccaggctcct catctttgat gcgtccagca gggccggtgg tattcctgac  180
aggttcagtg gcagcggtta tgggacagac ttcactctca ccgtcaacag tgtgcagtcc  240
gaagattttg gagattattt ttgtcagcaa tatgaagagt ggcctcggac gttcggccaa  300
gggaccaagg tggatatcaa a                                            321
```

<210> 257
<211> 234
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial Secuencia: polipéptido sintético

<400> 257

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

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

Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn
        35                  40                  45

Val Lys Asn Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Leu Lys Pro Gly Gln Ala Pro
    50                  55                  60

Arg Leu Leu Ile Phe Asp Ala Ser Ser Arg Ala Gly Gly Ile Pro Asp
65                  70                  75                  80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Asn
                85                  90                  95

Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Gly Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Glu
            100                 105                 110

Glu Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
        115                 120                 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
    130                 135                 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145                 150                 155                 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
            180                 185                 190

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

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
    210                 215                 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225                 230
```

<210> 258

<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 258

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

Glu Thr Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Lys Asn Asn
            20                  25                  30

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

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

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Asn Ser Val Gln Ser
65                  70                  75                  80

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

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

<210> 259
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 259

```
Arg Ala Ser Gln Asn Val Lys Asn Asn Leu Ala
1               5                  10
```

<210> 260
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 260

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Gly
1 5

<210> 261
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 261

Asp Asn Tyr Trp Ser
1 5

<210> 262
<211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 262

Thr Lys His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Val Val Ala Phe Lys Glu Trp
1 5 10 15

Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val
20

<210> 263
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 263

Gly Thr Leu Val Arg Asp
1 5

<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 264

Tyr Val His Asp Ser Gly Asp Thr Asn
1 5

<210> 265
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 265

```
Tyr Val His Lys Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1               5                  10                  15
```

<210> 266
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 266

```
Gly Phe Thr Phe His Lys
1               5
```

<210> 267
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 267

```
Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr
1               5                  10
```

<210> 268
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 268

```
Gly Gly Thr Phe Ser Ser
1               5
```

<210> 269
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 269

Met Val Thr Pro Ile Phe Gly Glu Ala Lys
1 5 10

<210> 270
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 270

Gly Gly Ala Phe Ser Ser
1 5

<210> 271
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 271

Met Ile Thr Pro Val Phe Gly Glu Thr Lys
1 5 10

<210> 272
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 272

Phe Ile Lys Tyr Asp Gly Ser Glu Lys Tyr
1 5 10

<210> 273
<211> 1473
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 273

atggactgga tttggaggat cctcttcttg gtggcagcag ttgcaagtgc ccactcgcag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg gccggaggtg aagaagcctg ggtcctcagt gaaggtctcc 120

tgcaaggcct ctggaaacac cttcagtaaa tatgatgtcc actgggtacg acaggccact 180

ggacaggggc ttgaatgggt gggatggatg agtcatgagg gtgataagac agaatctgca 240

cagagattta agggccgagt caccttcacg agggacactt ccgcaagcac agcctacatg 300

gaactgcgcg gcctgacatc tgacgacacg gccatctatt attgtacgag aggctcaaaa 360

catcgtttgc gagactacgt tctctacgat gactacggct taattaatta tcaagagtgg 420

aatgactacc ttgaattttt ggacgtctgg ggccatggaa ccgcggtcac cgtctcctca 480

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 540

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 600

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 660

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 720

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 780

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 840

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 900

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 960

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 1020

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1080

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1140

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1200

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1260

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1320

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1380

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1440

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 1473

<210> 274
<211> 423
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 274

caggtgcagc tggtgcagtc tgggccggag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctctggaaa caccttcagt aaatatgatg tccactgggt acgacaggcc 120

actggacagg ggcttgaatg ggtgggatgg atgagtcatg agggtgataa gacagaatct 180

gcacagagat ttaagggccg agtcaccttc acgagggaca cttccgcaag cacagcctac 240

atggaactgc gcggcctgac atctgacgac acggccatct attattgtac gagaggctca 300

aaacatcgtt tgcgagacta cgttctctac gatgactacg gcttaattaa ttatcaagag 360

tggaatgact accttgaatt tttggacgtc tggggccatg gaaccgcggt caccgtctcc 420

tca 423

<210> 275
<211> 490
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 275

```
Met Asp Trp Ile Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Val Ala Ser
1               5                  10                  15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys
            20                  25                  30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Phe
        35                  40                  45

Ser Lys Tyr Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Val Gly Trp Met Ser His Glu Gly Asp Lys Thr Glu Ser Ala
65                  70                  75                  80

Gln Arg Phe Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
                85                  90                  95

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

Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Val Leu
        115                 120                 125

Tyr Asp Asp Tyr Gly Leu Ile Asn Tyr Gln Glu Trp Asn Asp Tyr Leu
    130                 135                 140

Glu Phe Leu Asp Val Trp Gly His Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
145                 150                 155                 160

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
                165                 170                 175

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            180                 185                 190

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        195                 200                 205

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    210                 215                 220
```

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
225                 230                 235                 240

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                245                 250                 255

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            260                 265                 270

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        275                 280                 285

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    290                 295                 300

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
305                 310                 315                 320

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                325                 330                 335

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            340                 345                 350

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        355                 360                 365

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
385                 390                 395                 400

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                405                 410                 415

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            420                 425                 430

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        435                 440                 445

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    450                 455                 460

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
465                 470                 475                 480
```

```
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                485                 490
```

<210> 276
<211> 141
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 276

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

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

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Trp Met Ser His Glu Gly Asp Lys Thr Glu Ser Ala Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Val Leu Tyr Asp Asp
            100                 105                 110

Tyr Gly Leu Ile Asn Tyr Gln Glu Trp Asn Asp Tyr Leu Glu Phe Leu
        115                 120                 125

Asp Val Trp Gly His Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140
```

<210> 277
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 277

Lys Tyr Asp Val His

<210> 278
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 278

Trp Met Ser His Glu Gly Asp Lys Thr Glu Ser Ala Gln Arg Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 279
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 279

Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Val Leu Tyr Asp Asp Tyr Gly
1 5 10 15

Leu Ile Asn Tyr Gln Glu Trp Asn Asp Tyr Leu Glu Phe Leu Asp Val
20 25 30

<210> 280
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 280

Gly Asn Thr Phe Ser Lys
1 5

<210> 281
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 281

Trp Met Ser His Glu Gly Asp Lys Thr Glu
1 5 10

<210> 282
<211> 720
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 282

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct gggtctctgg atccagtgcg 60

gatactgtcg tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga ggcggcctcc 120

atgtcctgtt cgtcgactca gagcctccgg catagtaatg gagccaacta tttggcttgg 180

tatcagcaca aaccggggca gtctccacga ctcctaatcc gtttaggttc tcaacgggcc 240

tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca ctcattttac actgaaaatc 300

agtagagtgg aggctgaaga tgctgcaatt tattattgca tgcaaggtct gaaccgtccc 360

tggacgttcg gcaaggggac caagttggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 540

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 720

<210> 283
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 283

gatactgtcg tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga ggcggcctcc 60

atgtcctgtt cgtcgactca gagcctccgg catagtaatg gagccaacta tttggcttgg 120

tatcagcaca aaccggggca gtctccacga ctcctaatcc gtttaggttc tcaacgggcc 180

tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca ctcattttac actgaaaatc 240

agtagagtgg aggctgaaga tgctgcaatt tattattgca tgcaaggtct gaaccgtccc 300

tggacgttcg gcaaggggac caagttggaa atcaaa 336

<210> 284
<211> 239
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 284

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

Gly Ser Ser Ala Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
            20                  25                  30

Val Thr Pro Gly Glu Ala Ala Ser Met Ser Cys Ser Ser Thr Gln Ser
        35                  40                  45

Leu Arg His Ser Asn Gly Ala Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys
    50                  55                  60

Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Arg Leu Gly Ser Gln Arg Ala
65                  70                  75                  80

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

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

Cys Met Gln Gly Leu Asn Arg Pro Trp Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 285
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 285

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

Glu Ala Ala Ser Met Ser Cys Ser Ser Thr Gln Ser Leu Arg His Ser
            20                  25                  30

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

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

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

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

Leu Asn Arg Pro Trp Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 286
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 286

```
Ser Ser Thr Gln Ser Leu Arg His Ser Asn Gly Ala Asn Tyr Leu Ala
1               5                  10                  15
```

<210> 287
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 287

Leu Gly Ser Gln Arg Ala Ser
1 5

<210> 288
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 288

Met Gln Gly Leu Asn Arg Pro Trp Thr
1 5

<210> 289
<211> 1473
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 289

```
atggactgga tttggaggat cctcttcttg gtggcagcag ttgcaagtgc ccactcgcag      60
gtgcagctgg tgcagtctgg gcctgaggtg aagaagcctg ggtcctcagt gaaggtctcc     120
tgcaaggcct ctggaaacac cttcagtaaa tatgatgtcc actgggtacg gcaggccact     180
ggacaggggc ttgaatgggt gggatggatg agtcatgagg gtgataagac agaatctgca     240
cagagattta agggccgagt caccttcacg agggacactt ccgcaagcac agcctacatg     300
gaactgcgcg gcctgacatc tgacgacacg gccatttatt attgtacgag aggctcaaaa     360
catcgcttgc gagactatgt tctctacgat gactacggct taattaatta tcaagagtgg     420
aatgactacc ttgaattttt ggacgtctgg ggccatggaa ccgcggtcac cgtctcctca     480
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg     540
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg     600
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca     660
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc     720
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc     780
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga     840
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct     900

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg     960
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac    1020
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag    1080
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc    1140
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag     1200
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc    1260
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg    1320
ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg    1380
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg    1440
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                 1473
```

<210> 290
<211> 423
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 290

caggtgcagc tggtgcagtc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctctggaaa caccttcagt aaatatgatg tccactgggt acggcaggcc 120

actggacagg ggcttgaatg ggtgggatgg atgagtcatg agggtgataa gacagaatct 180

gcacagagat ttaagggccg agtcaccttc acgagggaca cttccgcaag cacagcctac 240

atggaactgc gcggcctgac atctgacgac acggccattt attattgtac gagaggctca 300

aaacatcgct tgcgagacta tgttctctac gatgactacg gcttaattaa ttatcaagag 360

tggaatgact accttgaatt tttggacgtc tggggccatg gaaccgcggt caccgtctcc 420

tca 423

<210> 291
<211> 490
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 291

Met Asp Trp Ile Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Val Ala Ser
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys

```
                  20                  25                  30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Phe
        35                  40                  45

Ser Lys Tyr Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Val Gly Trp Ile Ser His Glu Arg Asp Lys Thr Glu Ser Ala
65                  70                  75                  80

Gln Arg Phe Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Arg Asp Thr Ser Ala Thr
                85                  90                  95

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

Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Val Leu
        115                 120                 125

Tyr Asp Asp Tyr Gly Leu Ile Asn Tyr Gln Glu Trp Asn Asp Tyr Leu
    130                 135                 140

Glu Phe Leu Asp Val Trp Gly His Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
145                 150                 155                 160

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
                165                 170                 175

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            180                 185                 190

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        195                 200                 205

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
225                 230                 235                 240

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                245                 250                 255

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            260                 265                 270
```

```
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        275                 280                 285

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    290                 295                 300

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
305                 310                 315                 320

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                325                 330                 335

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            340                 345                 350

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        355                 360                 365

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
385                 390                 395                 400

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                405                 410                 415

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            420                 425                 430

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        435                 440                 445

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    450                 455                 460

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
465                 470                 475                 480

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                485                 490
```

<210> 292
<211> 141
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 292

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

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

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Ser His Glu Arg Asp Lys Thr Glu Ser Ala Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Arg Asp Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Val Leu Tyr Asp Asp
            100                 105                 110

Tyr Gly Leu Ile Asn Tyr Gln Glu Trp Asn Asp Tyr Leu Glu Phe Leu
        115                 120                 125

Asp Val Trp Gly His Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140
```

<210> 293
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 293

```
Trp Ile Ser His Glu Arg Asp Lys Thr Glu Ser Ala Gln Arg Phe Lys
1               5                   10                  15

Gly
```

<210> 294
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 294

Trp Ile Ser His Glu Arg Asp Lys Thr Glu
1 5 10

<210> 295
<211> 1473
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 295

```
atggactgga tttggaggat cctcttcttg gtggcagcag ttgcaagtgc ccacgcgcag      60
gtgcagctgg agcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcagt gaaggtctcc     120
tgcaaggcct ctggaaacac cttcagtaaa tatgatgtcc actgggtacg acaggccact     180
ggacaggggc ttgaatgggt gggatggatg agtcatgagg gtgataagac agaatctgca     240
cagagattta aggggcgagt caccttcacg agggacactt ccgcaagcac agcctacatg     300
gaactgcgcg gcctgacatc tgacgacacg gccatttatt attgtacgag aggttcaaaa     360
catcgcttgc gagactacgt tctctacgat gactacggct taattaatta tcaagagtgg     420
aatgactacc ttgaattttt ggacgtctgg ggccatggaa ccgcggtcac cgtctcctca     480
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg     540
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg     600
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca     660
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc     720
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc     780
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga     840
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct     900
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg     960
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac    1020
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag    1080
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc    1140
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag    1200
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc    1260
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg    1320
ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg    1380
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg    1440
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                 1473
```

<210> 296
<211> 423
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 296

caggtgcagc tggagcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctctggaaa caccttcagt aaatatgatg tccactgggt acgacaggcc 120

actggacagg ggcttgaatg ggtgggatgg atgagtcatg agggtgataa gacagaatct 180

gcacagagat ttaaggggcg agtcaccttc acgagggaca cttccgcaag cacagcctac 240

atggaactgc gcggcctgac atctgacgac acggccattt attattgtac gagaggttca 300

aaacatcgct tgcgagacta cgttctctac gatgactacg gcttaattaa ttatcaagag 360

tggaatgact accttgaatt tttggacgtc tggggccatg gaaccgcggt caccgtctcc 420

tca 423

<210> 297
<211> 490
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 297

Met Asp Trp Ile Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Val Ala Ser
1 5 10 15

Ala His Ala Gln Val Gln Leu Glu Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Phe
35 40 45

Ser Lys Tyr Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Gly Trp Met Ser His Glu Gly Asp Lys Thr Glu Ser Ala
65 70 75 80

```
Gln Arg Phe Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
                85                  90                  95

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

Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Val Leu
        115                 120                 125

Tyr Asp Asp Tyr Gly Leu Ile Asn Tyr Gln Glu Trp Asn Asp Tyr Leu
    130                 135                 140

Glu Phe Leu Asp Val Trp Gly His Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
145                 150                 155                 160

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
                165                 170                 175

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            180                 185                 190

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        195                 200                 205

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
225                 230                 235                 240

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                245                 250                 255

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            260                 265                 270

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        275                 280                 285

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    290                 295                 300

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
305                 310                 315                 320

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                325                 330                 335
```

```
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            340                 345                 350

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        355                 360                 365

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
385                 390                 395                 400

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                405                 410                 415

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            420                 425                 430

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        435                 440                 445

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    450                 455                 460

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
465                 470                 475                 480

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                485                 490
```

<210> 298
<211> 141
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 298

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

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

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Trp Met Ser His Glu Gly Asp Lys Thr Glu Ser Ala Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Val Leu Tyr Asp Asp
            100                 105                 110

Tyr Gly Leu Ile Asn Tyr Gln Glu Trp Asn Asp Tyr Leu Glu Phe Leu
        115                 120                 125

Asp Val Trp Gly His Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140
```

<210> 299
<211> 720
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 299

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct gggtctctgg atccagtgcg 60

gatactgtcg tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga ggcggcctcc 120

atgtcctgta cgtcgactca gagcctccgt catagtaatg gagccaacta tttggcttgg 180

taccagcaca aaccagggca gtctccacga ctcctaatcc gtttaggttc tcaacgggcc 240

tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca ctcattttac actgaaaatc 300

agtcgagtgg agcctgaaga tgctgcaatt tattattgca tgcaaggtct gaaccgtccc 360

tggacgttcg gcaaggggac caagttggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 540

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 720

<210> 300
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 300

gatactgtcg tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga ggcggcctcc 60

atgtcctgta cgtcgactca gagcctccgt catagtaatg gagccaacta tttggcttgg 120

taccagcaca aaccagggca gtctccacga ctcctaatcc gtttaggttc tcaacgggcc 180

tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca ctcattttac actgaaaatc 240

agtcgagtgg agcctgaaga tgctgcaatt tattattgca tgcaaggtct gaaccgtccc 300

tggacgttcg gcaaggggac caagttggaa atcaaa 336

<210> 301
<211> 239
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 301

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

Gly Ser Ser Ala Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
            20                  25                  30

Val Thr Pro Gly Glu Ala Ala Ser Met Ser Cys Thr Ser Thr Gln Ser
        35                  40                  45

Leu Arg His Ser Asn Gly Ala Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys
    50                  55                  60

Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Arg Leu Gly Ser Gln Arg Ala
65                  70                  75                  80

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

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

Cys Met Gln Gly Leu Asn Arg Pro Trp Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 302

<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 302

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

Glu Ala Ala Ser Met Ser Cys Thr Ser Thr Gln Ser Leu Arg His Ser
            20                  25                  30

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

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

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

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

Leu Asn Arg Pro Trp Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 303
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 303

```
Thr Ser Thr Gln Ser Leu Arg His Ser Asn Gly Ala Asn Tyr Leu Ala
1               5                  10                  15
```

<210> 304
<211> 1473
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 304

```
atggactgga tttggaggat cctcttcttg gtggcagcag ttgcaagtgc ccactcgcag      60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcagt gaaggtctcc     120
tgcaaggcct ctggaaacac cttcaggaaa tatgatgtcc actgggtacg acaggccact     180
ggacaggggc ttgaatgggt gggatggatg agtcatgagg gtgataagac agaatctgca     240
cagagattta agggccgagt ctctttcacg agggacaatt ccgcaagcac agcctacatt     300
gaactgcgcg gcctgacatc tgacgacacg gccatttatt attgtaccgg aggctcaaaa     360
catcgcttgc gagactacgt tctctacgat gattacggcc taataaatca gcaagagtgg     420
aatgactacc ttgaattttt ggacgtctgg ggccatggaa ccgcggtcac cgtctcctca     480
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg     540
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg     600
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca     660
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc     720
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc     780
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga     840
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct     900
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg     960
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac    1020
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag    1080
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc    1140
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag    1200
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc    1260
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg    1320
ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg    1380
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg    1440
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga                                 1473
```

<210> 305
<211> 423
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 305

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctctggaaa caccttcagg aaatatgatg tccactgggt acgacaggcc 120

actggacagg ggcttgaatg ggtgggatgg atgagtcatg agggtgataa gacagaatct 180

gcacagagat ttaagggccg agtctctttc acgagggaca attccgcaag cacagcctac 240

attgaactgc gcggcctgac atctgacgac acggccattt attattgtac cggaggctca 300

aaacatcgct tgcgagacta cgttctctac gatgattacg gcctaataaa tcagcaagag 360

tggaatgact accttgaatt tttggacgtc tggggccatg gaaccgcggt caccgtctcc 420

tca 423

<210> 306
<211> 490
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 306

Met Asp Trp Ile Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Val Ala Ser
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Phe
35 40 45

Arg Lys Tyr Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu

```
    50                  55                  60

Glu Trp Val Gly Trp Met Ser His Glu Gly Asp Lys Thr Glu Ser Ala
65                  70                  75                  80

Gln Arg Phe Lys Gly Arg Val Ser Phe Thr Arg Asp Asn Ser Ala Ser
                85                  90                  95

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

Tyr Tyr Cys Thr Gly Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Val Leu
        115                 120                 125

Tyr Asp Asp Tyr Gly Leu Ile Asn Gln Gln Glu Trp Asn Asp Tyr Leu
    130                 135                 140

Glu Phe Leu Asp Val Trp Gly His Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
145                 150                 155                 160

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
                165                 170                 175

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            180                 185                 190

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        195                 200                 205

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
225                 230                 235                 240

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                245                 250                 255

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            260                 265                 270

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        275                 280                 285

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    290                 295                 300
```

```
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
305                 310                 315                 320

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                325                 330                 335

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            340                 345                 350

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        355                 360                 365

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
385                 390                 395                 400

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                405                 410                 415

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            420                 425                 430

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        435                 440                 445

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    450                 455                 460

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
465                 470                 475                 480

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                485                 490
```

<210> 307
<211> 141
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 307

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Phe Arg Lys Tyr

            20                  25                  30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Trp Met Ser His Glu Gly Asp Lys Thr Glu Ser Ala Gln Arg Phe
    50                  55                  60

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

Ile Glu Leu Arg Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Gly Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Val Leu Tyr Asp Asp
            100                 105                 110

Tyr Gly Leu Ile Asn Gln Gln Glu Trp Asn Asp Tyr Leu Glu Phe Leu
        115                 120                 125

Asp Val Trp Gly His Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140
```

<210> 308
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 308

```
Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Val Leu Tyr Asp Asp Tyr Gly
1               5                  10                  15

Leu Ile Asn Gln Gln Glu Trp Asn Asp Tyr Leu Glu Phe Leu Asp Val
            20                  25                  30
```

<210> 309
<211> 6

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 309

Gly Asn Thr Phe Arg Lys
1 5

<210> 310
<211> 720
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 310

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct gggtctctgg atccagtgcg 60

gatactgtcg tgactcagtc tccactctcc ctgtccgtca cccctggaga ggcggcctcc 120

atgtcctgta cgtcgactca gagcctccgg catagtaatg gagccaacta tttggcttgg 180

taccagcaca aaccagggca gtctccacga ctcctaatcc gtttaggttc tcaacgggcc 240

tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca ctcattttac actgaaaatc 300

agtagagtgg aggctgacga tgctgcaatt tattattgca tgcaaggtct gaaccgtccc 360

tggacgttcg gcaaggggac caagttggag atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 540

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 720

<210> 311
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 311

```
gatactgtcg tgactcagtc tccactctcc ctgtccgtca cccctggaga ggcggcctcc      60

atgtcctgta cgtcgactca gagcctccgg catagtaatg gagccaacta tttggcttgg     120

taccagcaca aaccagggca gtctccacga ctcctaatcc gtttaggttc tcaacgggcc     180

tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca ctcattttac actgaaaatc     240

agtagagtgg aggctgacga tgctgcaatt tattattgca tgcaaggtct gaaccgtccc     300

tggacgttcg gcaaggggac caagttggag atcaaa                               336
```

<210> 312
<211> 239
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 312

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

Gly Ser Ser Ala Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser
            20                  25                  30

Val Thr Pro Gly Glu Ala Ala Ser Met Ser Cys Thr Ser Thr Gln Ser
        35                  40                  45

Leu Arg His Ser Asn Gly Ala Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys
    50                  55                  60

Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Arg Leu Gly Ser Gln Arg Ala
65                  70                  75                  80

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

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

Cys Met Gln Gly Leu Asn Arg Pro Trp Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 313
<211>112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 313

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

Glu Ala Ala Ser Met Ser Cys Thr Ser Thr Gln Ser Leu Arg His Ser
            20                  25                  30

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

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

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

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

Leu Asn Arg Pro Trp Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 314
<211> 1473
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 314

```
atggactgga tttggaggat cctcttcttg gtggcagcag ttgcaagtgc ccactcgcag       60
gtgcagctgg tgcagtctgg gcctgaggtg aagaagcctg ggtcctcagt gaaggtctcc      120
tgcaaggcct ctggaaacac cttcagtaaa tatgatgtcc actgggtacg acaggccact      180
ggacaggggc ttgaatgggt gggatggatt agtcatgagc gtgataagac agaatctgca      240
cagagattta agggccgagt caccttcacg agggacactt ccgcaaccac agcctacatg      300
gaactgcgcg gcctgacatc tgacgacacg gccatttatt attgtacgag aggctcaaaa      360
catcgcttgc gagactacgt tctctacgat gactacggct taattaatta tcaagagtgg      420
```

aatgactacc ttgaattttt ggacgtctgg ggccatggaa ccgcggtcac cgtctcctca 480

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 540

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 600

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 660

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 720

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 780

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 840

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 900

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 960

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 1020

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1080

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1140

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 1200

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1260

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1320

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1380

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1440

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 1473

<210> 315
<211> 423
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 315

caggtgcagc tggtgcagtc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctctggaaa caccttcagt aaatatgatg tccactgggt acgacaggcc 120

actggacagg ggcttgaatg ggtgggatgg attagtcatg agcgtgataa gacagaatct 180

gcacagagat ttaagggccg agtcaccttc acgagggaca cttccgcaac cacagcctac 240

atggaactgc gcggcctgac atctgacgac acggccattt attattgtac gagaggctca 300

aaacatcgct tgcgagacta cgttctctac gatgactacg gcttaattaa ttatcaagag 360

tggaatgact accttgaatt tttggacgtc tggggccatg gaaccgcggt caccgtctcc 420

tca 423

<210> 316
<211> 1458
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 316

atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcggctc ccagatgggt cctgtcccag 60

ccgcagctgc aggagtcggg cccaggactg gtggaggctt cggagaccct gtccctcacg 120

tgcactgtgt ccggcgactc cactggtcgt tgtaattatt tctggggctg ggtccggcag 180

cccccaggga aggggctgga gtggattggg agtttgtccc actgtagaag ttactacaat 240

actgactgga cctaccacaa cccgtctctc aagagtcgac tcactatttc actcgacacg 300

cccaagaatc aggtcttcct gagattgacc tctgtgaccg ccgcggacac ggccacttat 360

tactgtgcgc gattcggcgg cgaagttcta gtgtacagag attggccaaa gccggcctgg 420

gtcgacctct ggggccgggg aacgctggtc gtcaccgtct cgagcgcctc caccaagggc 480

ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 540

ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 600

ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 660

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 720

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaatc ttgtgacaaa 780

actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 840

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 900

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 960

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1020

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1080

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1140

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1200

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1260

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1320

tccttcttcc tctatagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1380

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1440

ctgtctccgg gtaaatga 1458

<210> 317
<211> 408
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 317

```
cagccgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtggagg cttcggagac cctgtccctc      60
acgtgcactg tgtccggcga ctccactggt cgttgtaatt atttctgggg ctgggtccgg     120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtttgt cccactgtag aagttactac     180
aatactgact ggacctacca caacccgtct ctcaagagtc gactcactat ttcactcgac     240
acgcccaaga atcaggtctt cctgagattg acctctgtga ccgccgcgga cacggccact     300
tattactgtg cgcgattcgg cggcgaagtt ctagtgtaca gagattggcc aaagccggcc     360
tgggtcgacc tctggggccg gggaacgctg gtcgtcaccg tctcgagc                  408
```

<210> 318
<211> 485
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 318

```
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1               5                  10                  15

Val Leu Ser Gln Pro Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Glu
            20                  25                  30

Ala Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Thr
        35                  40                  45

Gly Arg Cys Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Leu Ser His Cys Arg Ser Tyr Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Thr Asp Trp Thr Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Leu Asp Thr Pro Lys Asn Gln Val Phe Leu Arg Leu Thr Ser Val
            100                 105                 110
```

```
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Gly Gly Glu
        115                 120                 125

Val Leu Val Tyr Arg Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp
    130                 135                 140

Gly Arg Gly Thr Leu Val Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
                165                 170                 175

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
            180                 185                 190

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
        195                 200                 205

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
    210                 215                 220

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
225                 230                 235                 240

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
                245                 250                 255

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
            260                 265                 270

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
305                 310                 315                 320

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
                325                 330                 335

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365
```

```
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
385                 390                 395                 400

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            420                 425                 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        435                 440                 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    450                 455                 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 319
<211> 136
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 319

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Thr Gly Arg Cys
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Leu Ser His Cys Arg Ser Tyr Tyr Asn Thr Asp Trp
    50                  55                  60

Thr Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Leu Asp
65                  70                  75                  80
```

```
Thr Pro Lys Asn Gln Val Phe Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala
                 85                  90                  95

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Gly Gly Glu Val Leu Val
            100                 105                 110

Tyr Arg Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp Gly Arg Gly
        115                 120                 125

Thr Leu Val Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 320
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 320

```
Arg Cys Asn Tyr Phe Trp Gly
1               5
```

<210> 321
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 321

```
Ser Leu Ser His Cys Arg Ser Tyr Tyr Asn Thr Asp Trp Thr Tyr His
1               5                   10                  15

Asn Pro Ser Leu Lys Ser
            20
```

<210> 322
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 322

```
Phe Gly Gly Glu Val Leu Val Tyr Arg Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp
1               5                   10                  15

Val Asp Leu
```

<210> 323
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 323

```
Gly Asp Ser Thr Gly Arg Cys Asn
1               5
```

<210> 324
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 324

```
Ser Leu Ser His Cys Arg Ser Tyr Tyr Asn Thr Asp Trp Thr Tyr
1               5                   10                  15
```

<210> 325
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 325

```
Thr Gly Thr Ser Asn Asn Phe Val Ser
1               5
```

<210> 326
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 326

Ala Cys Asn Ser Phe Trp Gly
1 5

<210> 327
<211> 693
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 327

atggcctggg ctctgctcct cctcaccctc ctcactcagg gcacaggggc ctgggcccag 60

tctgccctga ctcagcctcc ctccgcgtcc gggtctcctg gacagtcaat caccatctcc 120

tgcactggaa ccagcaataa ctttgtctcc tggtaccaac aatacccagg caaggccccc 180

aaactcgtca tttatgaggt caataagcgc ccctcaggtg tccctgatcg tttctctggc 240

tccaagtctg gcagcacggc ctccctgacc gtctctggac tccaggctga cgatgagggt 300

gtctattatt gtagttcact tgtaggcaac tgggatgtga ttttcggcgg agggaccaag 360

ttgaccgtcc taggtcagcc caaggctgcc ccctcggtca ctctgttccc gccctcctct 420

gaggagcttc aagccaacaa ggccacactg gtgtgtctca taagtgactt ctacccggga 480

gccgtgacag tggcctggaa ggcagatagc agccccgtca aggcgggagt ggagaccacc 540

acaccctcca aacaaagcaa caacaagtac gcggccagca gctatctgag cctgacgcct 600

gagcagtgga agtcccacag aagctacagc tgccaggtca cgcatgaagg gagcaccgtg 660

gagaagacag tggcccctac agaatgttca tag 693

<210> 328
<211> 315
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 328

cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc aatcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcaa taactttgtc tcctggtacc aacaataccc aggcaaggcc 120

cccaaactcg tcatttatga ggtcaataag cgcccctcag gtgtccctga tcgtttctct 180

ggctccaagt ctggcagcac ggcctccctg accgtctctg gactccaggc tgacgatgag 240

ggtgtctatt attgtagttc acttgtaggc aactgggatg tgattttcgg cggagggacc 300

aagttgaccg tccta 315

<210> 329

<211> 230
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 329

```
Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly
1               5                  10                  15

Ala Trp Ala Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser
            20                  25                  30

Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Asn Asn Phe
        35                  40                  45

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Val Ile
    50                  55                  60

Tyr Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
65                  70                  75                  80

Ser Lys Ser Gly Ser Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala
                85                  90                  95

Asp Asp Glu Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp
            100                 105                 110

Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
        115                 120                 125

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
    130                 135                 140

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
145                 150                 155                 160

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
                165                 170                 175

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
            180                 185                 190

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
        195                 200                 205

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225                 230
```

<210> 330
<211> 105
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 330

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Asn Asn Phe Val Ser Trp
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Asp Asp Glu
65                  70                  75                  80

Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp Val Ile Phe
                85                  90                  95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 331
<211> 1455
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 331

```
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcggctc ccagatgggt cctgtcccag      60
ccgcagctgc aggagtcggg cccaacactg gtggaggctt cggagactct gtccctcacc     120
tgcgctgtgt ccggcgactc cactgctgca tgtaattctt tctggggctg ggtccggcag     180
cccccaggga aggggctgga gtgggttggg agtttgtccc attgtgcaag ctattggaat     240
cgtgggtgga cctaccacaa cccgtctctc aagagtcggc tcacgcttgc tctcgacaca     300
cccaagaatc tggtcttcct caaattaaat tctgtgactg ccgcggacac ggccacttac     360
tactgtgcgc gattcggcgg cgaagtttta cgctacacgg attggccaaa gccggcctgg     420
gtcgacctct ggggccgggg aacgctggtc accgtctcga gcgcctccac caagggccca     480
tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc     540

tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg     600
accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc     660
agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat     720
cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact     780
cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc     840
cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg     900
gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag     960
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc    1020
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc    1080
tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc    1140
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc    1200
agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc    1260
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc    1320
ttcttcctct atagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc    1380
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg    1440
tctccgggta aatga                                                     1455
```

<210> 332
<211> 405
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 332

```
cagccgcagc tgcaggagtc gggcccaaca ctggtggagg cttcggagac tctgtccctc    60

acctgcgctg tgtccggcga ctccactgct gcatgtaatt ctttctgggg ctgggtccgg   120

cagcccccag ggaaggggct ggagtgggtt gggagtttgt cccattgtgc aagctattgg   180

aatcgtgggt ggacctacca caacccgtct ctcaagagtc ggctcacgct tgctctcgac   240

acacccaaga atctggtctt cctcaaatta aattctgtga ctgccgcgga cacggccact   300

tactactgtg cgcgattcgg cggcgaagtt ttacgctaca cggattggcc aaagccggcc   360

tgggtcgacc tctggggccg gggaacgctg gtcaccgtct cgagc                   405
```

<210> 333
<211> 484
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 333

```
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1               5                  10                  15

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

Ala Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asp Ser Thr
        35                  40                  45

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

Gly Leu Glu Trp Val Gly Ser Leu Ser His Cys Ala Ser Tyr Trp Asn
65                  70                  75                  80

Arg Gly Trp Thr Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Leu
                85                  90                  95

Ala Leu Asp Thr Pro Lys Asn Leu Val Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val
            100                 105                 110

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Gly Gly Glu
        115                 120                 125

Val Leu Arg Tyr Thr Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp
    130                 135                 140

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
            180                 185                 190

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
        195                 200                 205

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
    210                 215                 220

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
```

225 230 235 240

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
245 250 255

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 334
<211> 135
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 334

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

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

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

Trp Val Gly Ser Leu Ser His Cys Ala Ser Tyr Trp Asn Arg Gly Trp
    50                  55                  60

Thr Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Leu Ala Leu Asp
65                  70                  75                  80

Thr Pro Lys Asn Leu Val Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala
                85                  90                  95

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Gly Gly Glu Val Leu Arg
            100                 105                 110

Tyr Thr Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp Gly Arg Gly
        115                 120                 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 335
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 335

Ser Leu Ser His Cys Ala Ser Tyr Trp Asn Arg Gly Trp Thr Tyr His
1 5 10 15

Asn Pro Ser Leu Lys Ser
20

<210> 336
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 336

Phe Gly Gly Glu Val Leu Arg Tyr Thr Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp
1 5 10 15

Val Asp Leu

<210> 337
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 337

Gly Asp Ser Thr Ala Ala Cys Asn
1 5

<210> 338
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 338

Ser Leu Ser His Cys Ala Ser Tyr Trp Asn Arg Gly Trp Thr Tyr
1 5 10 15

<210> 339

<400> 339
000

<210> 340

<400> 340
000

<210> 341

<400> 341
000

<210> 342

<400> 342
000

<210> 343
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 343

Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 344
<211> 1437
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 344

```
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcggctc ccagatgggt cctttcccag      60
gtgcaactac aggagtcggg cccaggactg gtgaagcctt cggagaccct ttccctcacc     120
tgcactgtct ctggtgactc catcaacact ggtcatcact actggggctg ggtccgtcag     180
gtcccaggga agggaccgga atggattgct cacatccact ataatacggc tgtcttacac     240
aatccggccc tcaagagtcg agtcaccatt tcgattttca ccctgaagaa tctgattacc     300
ctgagcctca gtaatgtgac cgccgcggac acggccgtct atttctgcgt tcgatccggc     360
ggcgacattt tatactatat tgagtggcaa aaaccccact ggttctatcc ctggggcccg     420
ggaattttgg tcaccgtctc gagcgcctcc accaagggcc catcggtctt ccccctggca     480
ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca gcggccctgg gctgcctggt caaggactac     540
ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc     600
ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc     660
tccagcagct tgggcaccca gacctacatc tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc     720
aaggtggaca agagagttga gcccaaatct tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc     780
ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac     840

accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa     900
gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca     960
aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg    1020
caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca    1080
gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac    1140
accctgcccc catcccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc    1200
aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac    1260
aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttcct ctatagcaag    1320
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat    1380
gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatga       1437
```

<210> 345
<211> 387
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 345

caggtgcaac tacaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctttccctc 60

acctgcactg tctctggtga ctccatcaac actggtcatc actactgggg ctgggtccgt 120

caggtcccag ggaagggacc ggaatggatt gctcacatcc actataatac ggctgtctta 180

cacaatccgg ccctcaagag tcgagtcacc atttcgattt tcaccctgaa gaatctgatt 240

accctgagcc tcagtaatgt gaccgccgcg gacacggccg tctatttctg cgttcgatcc 300

ggcggcgaca ttttatacta tattgagtgg caaaaacccc actggttcta tccctggggc 360

ccgggaattt tggtcaccgt ctcgagc 387

<210> 346
<211> 478
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 346

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

```
Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile
        35                  40                  45

Asn Thr Gly His His Tyr Trp Gly Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Pro Glu Trp Ile Ala His Ile His Tyr Asn Thr Ala Val Leu His
65                  70                  75                  80

Asn Pro Ala Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Phe Thr Leu Lys
                85                  90                  95

Asn Leu Ile Thr Leu Ser Leu Ser Asn Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Val Tyr Phe Cys Val Arg Ser Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Tyr Ile Glu
        115                 120                 125

Trp Gln Lys Pro His Trp Phe Tyr Pro Trp Gly Pro Gly Ile Leu Val
    130                 135                 140

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
                165                 170                 175

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
            180                 185                 190

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
        195                 200                 205

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
    210                 215                 220

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
225                 230                 235                 240

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
                245                 250                 255

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
            260                 265                 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
```

```
                275                 280                 285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
    290                 295                 300

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
305                 310                 315                 320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                325                 330                 335

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            340                 345                 350

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        355                 360                 365

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    370                 375                 380

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
385                 390                 395                 400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                405                 410                 415

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            420                 425                 430

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        435                 440                 445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    450                 455                 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470                 475
```

<210> 347
<211> 129
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 347

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

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

His His Tyr Trp Gly Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Pro Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Ala His Ile His Tyr Asn Thr Ala Val Leu His Asn Pro Ala
    50                  55                  60

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

Thr Leu Ser Leu Ser Asn Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
                85                  90                  95

Cys Val Arg Ser Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Tyr Ile Glu Trp Gln Lys
            100                 105                 110

Pro His Trp Phe Tyr Pro Trp Gly Pro Gly Ile Leu Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser
```

<210> 348
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 348

```
Thr Gly His His Tyr Trp Gly
1               5
```

<210> 349
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 349

```
His Ile His Tyr Asn Thr Ala Val Leu His Asn Pro Ala Leu Lys Ser
1               5                   10                  15
```

<210> 350
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 350

```
Ser Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Tyr Ile Glu Trp Gln Lys Pro His Trp
1               5                   10                  15

Phe Tyr Pro
```

<210> 351
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 351

```
Gly Asp Ser Ile Asn Thr Gly His
1               5
```

<210> 352
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 352

```
His Ile His Tyr Asn Thr Ala Val Leu
1               5
```

<210> 353
<211> 708
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 353

atggcctggg ctctgctcct cctcaccctc ctcactcagg gcacagggtc ctgggcccag 60

tctgccctga ctcagcctcc ctccgcgtcc gggtctcttg gacagtcact caccatctcc 120

tgcagtggaa ccggcagtga cattggcagt tggaattttg tctcctggta tcaacaattc 180

ccaggcagag cccccaacct cattattttt gaggtcaata ggcggcgatc aggggtccct 240

gatcgcttct ctggttccaa gtcgggcaat acggcctccc tgaccgtctc tgggctccgg 300

tctgaggatg aggctgaata tttttgcagt tccctttcag gcaggtggga cattgttttt 360

ggcggaggga ccaaggtgac cgtcctaggt cagcccaagg ctgccccctc ggtcactctg 420

ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 480

gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 540

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 600

ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 660

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttcatag 708

<210> 354
<211> 330
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 354

cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ttggacagtc actcaccatc 60

tcctgcagtg gaaccggcag tgacattggc agttggaatt ttgtctcctg gtatcaacaa 120

ttcccaggca gagcccccaa cctcattatt tttgaggtca ataggcggcg atcaggggtc 180

cctgatcgct tctctggttc caagtcgggc aatacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240

cggtctgagg atgaggctga tatttttgc agttcccttt caggcaggtg ggacattgtt 300

tttggcggag ggaccaaggt gaccgtccta 330

<210> 355
<211> 235
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 355

```
Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly
1               5                  10                  15

Ser Trp Ala Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser
            20                  25                  30

Leu Gly Gln Ser Leu Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Gly Ser Asp Ile
        35                  40                  45

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

Pro Asn Leu Ile Ile Phe Glu Val Asn Arg Arg Arg Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val
                85                  90                  95

Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ser Ser Leu
            100                 105                 110

Ser Gly Arg Trp Asp Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
        115                 120                 125

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

Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
145                 150                 155                 160

Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser
                165                 170                 175

Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn
            180                 185                 190

Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp
        195                 200                 205

Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr
    210                 215                 220

Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225                 230                 235
```

<210> 356
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 356

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

Ser Leu Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Gly Ser Asp Ile Gly Ser Trp
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

<210> 357
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 357

```
Ser Gly Thr Gly Ser Asp Ile Gly Ser Trp Asn Phe Val Ser
1               5                  10
```

<210> 358
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 358

Glu Val Asn Arg Arg Arg Ser
1 5

<210> 359
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 359

Ser Ser Leu Ser Gly Arg Trp Asp Ile Val
1 5 10

<210> 360
<211> 1449
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 360

```
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gttgcggctc ccagatgtgt cctgtctgag      60
gtgcatctgg aggagtcggg cccaggactg gtgaggccct cggagacctt gtccctgact     120
tgcacggcct ctggtggctc cataaggggg ggcgagtggg gcgatagtga ctaccactgg     180
ggctgggtcc gccactctcc cgaaaaggga ctggaatgga ttggaagtat tcattggcgg     240
gggaccaccc actacaacgc gcccttccgg gggcgaggca gattgtcgat agacctctcc     300
cggaatcaat tctccctgcg cctgacgtct gtgaccgccg aagacactgc cgtctattat     360
tgtgtgaagc acaaatatca tgacattgtc atggtggtcc ccattgcggg ctggttcgac     420
ccctggggcc agggactcca ggtcaccgtc tcgagcgcct ccaccaaggg cccatcggtc     480
ttcccctgg caccctcctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct gggctgcctg     540
gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc     600
ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg     660
gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag     720
cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca     780
tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttcct cttccccca      840
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac     900
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat     960
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc    1020
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac    1080
aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa     1140
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg    1200
acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg    1260
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc    1320
ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc    1380
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg    1440
ggtaaatga                                                           1449
```

<210> 361
<211> 399
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 361

```
gaggtgcatc tggaggagtc gggcccagga ctggtgaggc cctcggagac cttgtccctg       60

acttgcacgg cctctggtgg ctccataagg gggggcgagt ggggcgatag tgactaccac      120

tggggctggg tccgccactc tcccgaaaag ggactggaat ggattggaag tattcattgg      180

cgggggacca cccactacaa cgcgcccttc cgggggcgag gcagattgtc gatagacctc      240

tcccggaatc aattctccct gcgcctgacg tctgtgaccg ccgaagacac tgccgtctat      300

tattgtgtga agcacaaata tcatgacatt gtcatggtgg tccccattgc gggctggttc      360

gacccctggg gccagggact ccaggtcacc gtctcgagc                             399
```

<210> 362
<211> 482
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 362

```
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Cys
1               5                  10                  15

Val Leu Ser Glu Val His Leu Glu Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg
            20                  25                  30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile
        35                  40                  45

Arg Gly Gly Glu Trp Gly Asp Ser Asp Tyr His Trp Gly Trp Val Arg
    50                  55                  60

His Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile His Trp Arg
65                  70                  75                  80

Gly Thr Thr His Tyr Asn Ala Pro Phe Arg Gly Arg Gly Arg Leu Ser
                85                  90                  95

Ile Asp Leu Ser Arg Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr
            100                 105                 110

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Lys His Lys Tyr His Asp
```

```
                115                 120                 125

Ile Val Met Val Val Pro Ile Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
    130                 135                 140

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
                165                 170                 175

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
            180                 185                 190

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
        195                 200                 205

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
    210                 215                 220

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
225                 230                 235                 240

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
                245                 250                 255

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
            260                 265                 270

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365
```

```
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480

Gly Lys
```

<210> 363
<211> 133
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 363

```
Glu Val His Leu Glu Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

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

Glu Trp Gly Asp Ser Asp Tyr His Trp Gly Trp Val Arg His Ser Pro
        35                  40                  45

Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile His Trp Arg Gly Thr Thr
    50                  55                  60

His Tyr Asn Ala Pro Phe Arg Gly Arg Gly Arg Leu Ser Ile Asp Leu
65                  70                  75                  80

Ser Arg Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Glu Asp

                85                  90                  95

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Lys His Lys Tyr His Asp Ile Val Met
            100                 105                 110

Val Val Pro Ile Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Leu Gln
        115                 120                 125

Val Thr Val Ser Ser
    130
```

<210> 364
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 364

```
Gly Gly Glu Trp Gly Asp Ser Asp Tyr His Trp Gly
1               5                  10
```

<210> 365
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 365

Ser Ile His Trp Arg Gly Thr Thr His Tyr Asn Ala Pro Phe Arg Gly
1 5 10 15

<210> 366
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 366

His Lys Tyr His Asp Ile Val Met Val Val Pro Ile Ala Gly Trp Phe
1 5 10 15

Asp Pro

<210> 367
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 367

Gly Gly Ser Ile Arg Gly Gly Glu Trp Gly Asp Ser Asp
1 5 10

<210> 368

<400> 368
000

<210> 369

<400> 369
000

<210> 370

<400> 370
000

<210> 371

<400> 371
000

<210> 372
<211> 11

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 372

Arg Ala Ser Gln Ser Val Lys Asn Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 373
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 373

Asp Thr Ser Ser Arg Ala Ser
1 5

<210> 374

<400> 374
000

<210> 375

<400> 375
000

<210> 376

<400> 376
000

<210> 377

<400> 377
000

<210> 378
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 378

Asn His Asp Val His
1 5

<210> 379
<211> 17

<212> PRT
<213> Artificial Secuencia

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 379

Trp Met Ser His Glu Gly Asp Lys Thr Gly Leu Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 380
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 380

Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Phe Leu Tyr Asn Glu Tyr Gly
1 5 10 15

Pro Asn Tyr Glu Glu Trp Gly Asp Tyr Leu Ala Thr Leu Asp Val
20 25 30

<210> 381
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 381

Gly Asn Ser Phe Ser Asn
1 5

<210> 382
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 382

Trp Met Ser His Glu Gly Asp Lys Thr Gly
1 5 10

<210> 383
<211> 720
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 383

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct gggtctctgg atccggtgcg 60

gaggttgtca taactcagtc tccactcttc ctgcccgtca cccctggaga ggcggcctcc 120

ttgtcttgca agtgcagcca cagcctccaa cattcaactg gagccaacta tttggcttgg 180

tacctgcaga gaccagggca aactccacgc ctgttgatcc atttggccac tcatcgggcc 240

tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac acttaaaatc 300

agtcgagtgg agtctgacga tgttggaact tattattgca tgcagggtct gcacagtccc 360

tggacgttcg gccaagggac caaggtggag atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 540

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 720

<210> 384
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 384

gaggttgtca taactcagtc tccactcttc ctgcccgtca cccctggaga ggcggcctcc 60

ttgtcttgca agtgcagcca cagcctccaa cattcaactg gagccaacta tttggcttgg 120

tacctgcaga gaccagggca aactccacgc ctgttgatcc atttggccac tcatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac acttaaaatc 240

agtcgagtgg agtctgacga tgttggaact tattattgca tgcagggtct gcacagtccc 300

tggacgttcg gccaagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 385
<211> 239
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 385

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

Gly Ser Gly Ala Glu Val Val Ile Thr Gln Ser Pro Leu Phe Leu Pro
            20                  25                  30

Val Thr Pro Gly Glu Ala Ala Ser Leu Ser Cys Lys Cys Ser His Ser
        35                  40                  45

Leu Gln His Ser Thr Gly Ala Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Arg
    50                  55                  60

Pro Gly Gln Thr Pro Arg Leu Leu Ile His Leu Ala Thr His Arg Ala
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 Ser Asp Asp Val Gly Thr Tyr Tyr
            100                 105                 110

Cys Met Gln Gly Leu His Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 386
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 386

```
Glu Val Val Ile Thr Gln Ser Pro Leu Phe Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Ala Ala Ser Leu Ser Cys Lys Cys Ser His Ser Leu Gln His Ser
            20                  25                  30

Thr Gly Ala Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Thr
        35                  40                  45

Pro Arg Leu Leu Ile His Leu Ala Thr His Arg Ala 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 Ser Asp Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85                  90                  95

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

<210> 387
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 387

```
Lys Cys Ser His Ser Leu Gln His Ser Thr Gly Ala Asn Tyr Leu Ala
1               5                  10                  15
```

<210> 388
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 388

Leu Ala Thr His Arg Ala Ser
1 5

<210> 389
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 389

Met Gln Gly Leu His Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 390
<211> 693
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 390

atggcctggg ctctgctcct cctcaccctc ctcactcagg gcacaggggc ctgggcccag 60

tctgccctga ctcagcctcc ctccgcgtcc gggtctcctg gacagtcaat caccatctcc 120

tgcactggaa ccagcaataa ctttgtctcc tggtaccagc aacacgcagg caaggccccc 180

aagctcgtca tttatgacgt caataagcgc ccctcaggtg tccctgatcg tttctctggc 240

tccaagtctg gcaacacggc ctccctgacc gtctctggac tccagactga cgatgaggct 300

gtctattact gcggctcact tgtaggcaac tgggatgtga ttttcggcgg agggaccaag 360

ttgaccgtcc taggtcagcc caaggctgcc ccctcggtca ctctgttccc gccctcctct 420

gaggagcttc aagccaacaa ggccacactg gtgtgtctca taagtgactt ctacccggga 480

gccgtgacag tggcctggaa ggcagatagc agccccgtca aggcgggagt ggagaccacc 540

acaccctcca aacaaagcaa caacaagtac gcggccagca gctatctgag cctgacgcct 600

gagcagtgga agtcccacag aagctacagc tgccaggtca cgcatgaagg gagcaccgtg 660

gagaagacag tggcccctac agaatgttca tag 693

<210> 391
<211> 315
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 391

cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc aatcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcaa taactttgtc tcctggtacc agcaacacgc aggcaaggcc 120

cccaagctcg tcatttatga cgtcaataag cgcccctcag gtgtccctga tcgtttctct 180

ggctccaagt ctggcaacac ggcctccctg accgtctctg gactccagac tgacgatgag 240

gctgtctatt actgcggctc acttgtaggc aactgggatg tgattttcgg cggagggacc 300

aagttgaccg tccta 315

<210> 392
<211> 230
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 392

```
Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly
1               5                  10                  15

Ala Trp Ala Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser
            20                  25                  30

Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Asn Asn Phe
        35                  40                  45

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Lys Ala Pro Lys Leu Val Ile
    50                  55                  60

Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
65                  70                  75                  80

Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Thr
                85                  90                  95

Asp Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp
            100                 105                 110

Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
        115                 120                 125

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
    130                 135                 140

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
145                 150                 155                 160

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
                165                 170                 175

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
            180                 185                 190

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
        195                 200                 205

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225                 230
```

<210> 393
<211> 105
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 393

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Asn Asn Phe Val Ser Trp
            20                  25                  30

Tyr Gln Gln His Ala Gly Lys Ala Pro Lys Leu Val Ile Tyr Asp Val
        35                  40                  45

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

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

Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp Val Ile Phe
                85                  90                  95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 394
<211> 705
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 394

```
atggaaaccc cagctcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga tactactgga      60
gaaataatga tgacgcagtc tccagccatc ctgtctgtgt ctccaggaga cagagccaca     120
ctctcctgca gggccagtca gagtgtgaag aataatttag cctggtacca gaagagacct     180
ggccaggctc ccagactcct catctttgat acatccagca gggcctctgg tatccctgcc     240
aggttcagtg gcggtggttc tgggacagag ttcactctca ccgtcaacag catgcagtct     300
gaagactttg cgacttatta ctgtcagcaa tatgaagagt ggcctcggac gttcggccag     360
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca     420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat     480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag     540

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg     600
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc     660
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag                     705
```

<210> 395
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 395

```
gaaataatga tgacgcagtc tccagccatc ctgtctgtgt ctccaggaga cagagccaca      60
ctctcctgca gggccagtca gagtgtgaag aataatttag cctggtacca gaagagacct     120
ggccaggctc ccagactcct catctttgat acatccagca gggcctctgg tatccctgcc     180
aggttcagtg gcggtggttc tgggacagag ttcactctca ccgtcaacag catgcagtct     240
gaagactttg cgacttatta ctgtcagcaa tatgaagagt ggcctcggac gttcggccag     300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                               321
```

<210> 396
<211> 234
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 396

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

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser
            20                  25                  30

Val Ser Pro Gly Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
        35                  40                  45

Val Lys Asn Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Arg Pro Gly Gln Ala Pro
    50                  55                  60

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

Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Asn
                85                  90                  95

Ser Met Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu
            100                 105                 110

Glu Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
        115                 120                 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
    130                 135                 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145                 150                 155                 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
            180                 185                 190

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

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
    210                 215                 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225                 230
```

<210> 397
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 397

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

Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Lys Asn Asn
            20                  25                  30

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

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

Gly Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Asn Ser Met Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Glu Trp Pro Arg
                85                  90                  95

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

<210> 398
<211> 1470
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 398

```
atggactgga tttggaggat cctcttcttg gtggcagcag ctacaagtgc ccactcccag      60
gtgcagttgg tgcagtctgg ggctgaagtg aagaagcctg ggtcctcagt gaaggtctcc     120
tgcaaggcct ctggaaacag tttcagtaat catgatgtcc actgggtacg acaggccact     180
ggacaggggc ttgaatggat gggatggatg agtcatgagg gtgataagac aggcttggca     240
caaaagtttc agggcagagt caccatcacg agggacagtg gcgcaagtac agtctacatg     300
gagttgcgcg gcctgacagc tgacgacacg gccatttatt attgtttgac cggctcaaaa     360
catcgcctgc gagattattt tctgtacaat gaatatggcc ccaattatga agagtggggt     420
gactaccttg cgactttgga cgtctggggc catgggaccg cggtcaccgt ctcgagcgcc     480
tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc     540
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg     600
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga     660
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac     720
atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa     780
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg     840
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag     900
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac     960
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc    1020
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag    1080
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa    1140
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg    1200
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc    1260
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg    1320
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag    1380
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag    1440
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga                                     1470
```

<210> 399
<211> 420
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 399

caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgaa gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctctggaaa cagtttcagt aatcatgatg tccactgggt acgacaggcc 120

actggacagg ggcttgaatg gatgggatgg atgagtcatg agggtgataa gacaggcttg 180

gcacaaaagt ttcagggcag agtcaccatc acgagggaca gtggcgcaag tacagtctac 240

atggagttgc gcggcctgac agctgacgac acggccattt attattgttt gaccggctca 300

aaacatcgcc tgcgagatta ttttctgtac aatgaatatg gccccaatta tgaagagtgg 360

ggtgactacc ttgcgacttt ggacgtctgg ggccatggga ccgcggtcac cgtctcgagc 420

<210> 400
<211> 489
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 400

Met Asp Trp Ile Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Ser
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Ser Phe
35 40 45

Ser Asn His Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Met Ser His Glu Gly Asp Lys Thr Gly Leu Ala

```
65                  70                  75                  80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Ser Gly Ala Ser
                85                  90                  95

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

Tyr Tyr Cys Leu Thr Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Phe Leu
        115                 120                 125

Tyr Asn Glu Tyr Gly Pro Asn Tyr Glu Glu Trp Gly Asp Tyr Leu Ala
    130                 135                 140

Thr Leu Asp Val Trp Gly His Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala
145                 150                 155                 160

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
                165                 170                 175

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
            180                 185                 190

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
        195                 200                 205

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
    210                 215                 220

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
                245                 250                 255

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            260                 265                 270

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        275                 280                 285

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    290                 295                 300

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
305                 310                 315                 320
```

```
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                325                 330                 335

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            340                 345                 350

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        355                 360                 365

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
385                 390                 395                 400

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                405                 410                 415

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            420                 425                 430

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        435                 440                 445

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    450                 455                 460

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
465                 470                 475                 480

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                485
```

<210> 401
<211> 140
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 401

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Ser Phe Ser Asn His
            20                  25                  30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

        35                  40                  45

Gly Trp Met Ser His Glu Gly Asp Lys Thr Gly Leu Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

Met Glu Leu Arg Gly Leu Thr Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Leu Thr Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Phe Leu Tyr Asn Glu
            100                 105                 110

Tyr Gly Pro Asn Tyr Glu Glu Trp Gly Asp Tyr Leu Ala Thr Leu Asp
        115                 120                 125

Val Trp Gly His Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140
```

<210> 402
<211> 1446
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 402

```
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt cctatcccag      60
gtgcagctgc aggagtcggg cccaggactg gtgagacctt cggagaccct gtccgtcacc     120
tgcatcgtct ctgggggctc catcagcaat tactactgga cttggatccg acagtcccca     180
ggaaagggac tggagtggat aggctatatt tctgacagag aaacaacgac ttacaatccc     240
tccctcaaca gtcgagccgt catatcacga gacacgtcga aaaaccaatt gtccctacaa     300
ttacgttccg tcaccactgc ggacacggcc atctatttct gtgcgacagc gcgccgagga     360
cagaggattt atggagtggt ttcatttgga gagttcttct actactacta catggacgtc     420
tggggcaaag ggactgcggt caccgtctcc tcagcgtcga ccaagggccc atcggtcttc     480
cctctggcac catcatccaa gtcgacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc     540
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc     600
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg     660
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc     720
agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc     780

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa     840
cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg     900
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat     960
gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc    1020
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa    1080
gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca    1140
caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc    1200
tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag    1260
ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc    1320
tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc    1380
gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt    1440
aaatga                                                              1446
```

<210> 403
<211> 396
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 403

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgagac cttcggagac cctgtccgtc 60

acctgcatcg tctctggggg ctccatcagc aattactact ggacttggat ccgacagtcc 120

ccaggaaagg gactggagtg gataggctat atttctgaca gagaaacaac gacttacaat 180

ccctccctca acagtcgagc cgtcatatca cgagacacgt cgaaaaacca attgtcccta 240

caattacgtt ccgtcaccac tgcggacacg gccatctatt tctgtgcgac agcgcgccga 300

ggacagagga tttatggagt ggtttcattt ggagagttct tctactacta ctacatggac 360

gtctggggca aagggactgc ggtcaccgtc tcctca 396

<210> 404
<211> 481
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 404

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

```
Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg
            20                  25                  30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Val Thr Cys Ile Val Ser Gly Gly Ser Ile
        35                  40                  45

Ser Asn Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Asp Arg Glu Thr Thr Thr Tyr Asn Pro
65                  70                  75                  80

Ser Leu Asn Ser Arg Ala Val Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln
                85                  90                  95

Leu Ser Leu Gln Leu Arg Ser Val Thr Thr Ala Asp Thr Ala Ile Tyr
            100                 105                 110

Phe Cys Ala Thr Ala Arg Arg Gly Gln Arg Ile Tyr Gly Val Val Ser
        115                 120                 125

Phe Gly Glu Phe Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly
    130                 135                 140

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
                165                 170                 175

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
            180                 185                 190

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
        195                 200                 205

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
    210                 215                 220

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
225                 230                 235                 240

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
                245                 250                 255

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
            260                 265                 270
```

```
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
        275                 280                 285

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    290                 295                 300

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
305                 310                 315                 320

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
                325                 330                 335

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            340                 345                 350

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
        355                 360                 365

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    370                 375                 380

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
385                 390                 395                 400

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                405                 410                 415

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            420                 425                 430

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        435                 440                 445

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
    450                 455                 460

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465                 470                 475                 480

Lys
```

<210> 405
<211> 132
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 405

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

Thr Leu Ser Val Thr Cys Ile Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

Gln Leu Arg Ser Val Thr Thr Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Thr Ala Arg Arg Gly Gln Arg Ile Tyr Gly Val Val Ser Phe Gly Glu
            100                 105                 110

Phe Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Ala Val
        115                 120                 125

Thr Val Ser Ser
    130
```

<210> 406
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 406

```
Asn Tyr Tyr Trp Thr
1               5
```

<210>407
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 407

```
Tyr Ile Ser Asp Arg Glu Thr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Asn Ser
1               5                   10                  15
```

<210> 408
<211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 408

```
Ala Arg Arg Gly Gln Arg Ile Tyr Gly Val Val Ser Phe Gly Glu Phe
1               5                   10                  15

Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
            20
```

<210> 409
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 409

```
Gly Gly Ser Ile Ser Asn
1               5
```

<210> 410
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 410

```
Tyr Ile Ser Asp Arg Glu Thr Thr Thr
1               5
```

<210> 411
<211> 702
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 411

atggcctgga tccctctcct cctcggcctc ctctctcact gcacagggtc tgtgacgtcc 60

tatgtgagcc cactgtcagt ggccctgggg gagacggcca ggatttcctg tggacgacag 120

gcccttggaa gtagagctgt gcagtggtat caacataagc caggccaggc ccctattttg 180

ctcatctata ataatcaaga ccggccctca gggatccctg agcggttctc tggcacccct 240

gatattaatt ttgggaccac ggccaccctg actatcagcg gggtcgaagt cggggatgaa 300

gccgactatt actgtcacat gtgggactct agaagtggtt tcagttggtc tttcggcggg 360

gcgaccaggc tgaccgtcct aggtcagccc aaggctgccc cctcggtcac tctgttcccg 420

ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat aagtgacttc 480

tacccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggcgggagtg 540

gagaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 600

ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaaa agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg 660

agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttcat ag 702

<210> 412
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 412

tcctatgtga gcccactgtc agtggccctg ggggagacgg ccaggatttc ctgtggacga 60

caggcccttg gaagtagagc tgtgcagtgg tatcaacata agccaggcca ggcccctatt 120

ttgctcatct ataataatca agaccggccc tcagggatcc ctgagcggtt ctctggcacc 180

cctgatatta attttgggac cacggccacc ctgactatca gcggggtcga agtcggggat 240

gaagccgact attactgtca catgtgggac tctagaagtg gtttcagttg gtctttcggc 300

ggggcgacca ggctgaccgt ccta 324

<210> 413
<211> 233
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 413

```
Met Ala Trp Ile Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Ser His Cys Thr Gly
1               5                  10                  15

Ser Val Thr Ser Tyr Val Ser Pro Leu Ser Val Ala Leu Gly Glu Thr
            20                  25                  30

Ala Arg Ile Ser Cys Gly Arg Gln Ala Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln
        35                  40                  45

Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Leu Ile Tyr Asn
    50                  55                  60

Asn Gln Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Thr Pro
65                  70                  75                  80

Asp Ile Asn Phe Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu
                85                  90                  95

Val Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Met Trp Asp Ser Arg Ser
            100                 105                 110

Gly Phe Ser Trp Ser Phe Gly Gly Ala Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly
        115                 120                 125

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
    130                 135                 140

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
145                 150                 155                 160

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
                165                 170                 175

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
            180                 185                 190

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
        195                 200                 205

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

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225                 230
```

<210> 414

<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 414

```
Ser Tyr Val Ser Pro Leu Ser Val Ala Leu Gly Glu Thr Ala Arg Ile
1               5                  10                  15

Ser Cys Gly Arg Gln Ala Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Met Trp Asp Ser Arg Ser Gly Phe Ser
                85                  90                  95

Trp Ser Phe Gly Gly Ala Thr Arg Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 415
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 415

```
Gly Arg Gln Ala Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln
1               5                  10
```

<210> 416
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 416

```
His Met Trp Asp Ser Arg Ser Gly Phe Ser Trp Ser
1               5                   10
```

<210> 417
<211> 1446
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 417

```
atgaaacacc tgtggttctt ccttctcctg gtggcagctc ccagatgggt cgtgtcccag      60
gtgcatctgc aagagtcggg gccaggactg gtgacgcctt cggaaaccct gtccctcact     120
tgcactgtgt cgaatggctc cgtcagtggt cgcttctgga gctggatccg gcagtcccca     180
gggagaggac tggaatggat cggttatttt tctgacactg acaggtctga atataatcct     240
tctctcagga gtcgactcac cttatcagta gatagatcta agaaccagtt gtccctgaga     300
ttgaagtccg tgaccgctgc ggattcggcc acttattact gtgcgagagc acagcagggg     360
aagaggatct atggaatagt gtctttcgga gagttcttct attattatta catggacgcc     420
tggggcaaag ggactccggt caccgtctcc tcagcgtcga ccaagggccc atcggtcttc     480
cctctggcac catcatccaa gtcgacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc     540
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc     600
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg     660
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc     720
agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc     780
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa     840
cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg     900
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat     960
gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc    1020
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa    1080
gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca    1140
caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc    1200
tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag    1260
ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc    1320
tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc    1380
gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt    1440
aaatga                                                              1446
```

<210> 418
<211> 396
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 418

caggtgcatc tgcaagagtc ggggccagga ctggtgacgc cttcggaaac cctgtccctc 60

acttgcactg tgtcgaatgg ctccgtcagt ggtcgcttct ggagctggat ccggcagtcc 120

ccagggagag gactggaatg gatcggttat ttttctgaca ctgacaggtc tgaatataat 180

ccttctctca ggagtcgact caccttatca gtagatagat ctaagaacca gttgtccctg 240

agattgaagt ccgtgaccgc tgcggattcg gccacttatt actgtgcgag agcacagcag 300

gggaagagga tctatggaat agtgtctttc ggagagttct tctattatta ttacatggac 360

gcctggggca aagggactcc ggtcaccgtc tcctca 396

<210> 419
<211> 481
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 419

```
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1               5                  10                  15

Val Val Ser Gln Val His Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Thr
            20                  25                  30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn Gly Ser Val
        35                  40                  45

Ser Gly Arg Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Ile Gly Tyr Phe Ser Asp Thr Asp Arg Ser Glu Tyr Asn Pro
65                  70                  75                  80

Ser Leu Arg Ser Arg Leu Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Gln
                85                  90                  95

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

Tyr Cys Ala Arg Ala Gln Gln Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ser
        115                 120                 125

Phe Gly Glu Phe Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Ala Trp Gly Lys Gly
    130                 135                 140
```

```
Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
145                 150                 155                 160

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
                165                 170                 175

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
            180                 185                 190

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
        195                 200                 205

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
    210                 215                 220

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
225                 230                 235                 240

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
                245                 250                 255

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
            260                 265                 270

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
        275                 280                 285

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    290                 295                 300

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
305                 310                 315                 320

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
                325                 330                 335

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            340                 345                 350

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
        355                 360                 365

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    370                 375                 380

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
385                 390                 395                 400
```

```
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                405                 410                 415

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            420                 425                 430

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        435                 440                 445

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
    450                 455                 460

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465                 470                 475                 480

Lys
```

<210> 420
<211> 132
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 420

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn Gly Ser Val Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Tyr Phe Ser Asp Thr Asp Arg Ser Glu Tyr Asn Pro Ser Leu Arg
    50                  55                  60

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

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

Arg Ala Gln Gln Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ser Phe Gly Glu
            100                 105                 110
```

Phe Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Ala Trp Gly Lys Gly Thr Pro Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 421
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 421

Gly Arg Phe Trp Ser
1 5

<210> 422
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 422

Tyr Phe Ser Asp Thr Asp Arg Ser Glu Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 423
<211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 423

Ala Gln Gln Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ser Phe Gly Glu Phe
1 5 10 15

Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Ala
20

<210> 424
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 424

Asn Gly Ser Val Ser Gly
1 5

<210> 425
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 425

Tyr Phe Ser Asp Thr Asp Arg Ser Glu
1 5

<210> 426
<211> 699
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 426

atggcctgga tccctctcct cctcggcctc ctctctcact gcacaggttc tgacacttcg 60

ttaaacccac tgtcgctggc cccaggagcg acggccaaaa ttccctgcgg agaaaggagc 120

cgtggaagta gggctgtcca gtggtatcag cagaagccag gccaggcccc cacattgatc 180

atttataata atcaagaccg gcccgcaggg gtctctgaac gattttctgg caatcctgac 240

gtcgctattg gggtgacggc caccctgacc atcagtcggg tcgaagtcgg ggatgaggcc 300

gactattatt gtcactattg ggacagtaga agtcccatca gctggatttt cggcggaggg 360

acccagctga ccgtcctggg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 420

tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc acactggtgt gtctcataag tgacttctac 480

ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggca gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 540

accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 600

acgcctgagc agtggaagtc ccacaaaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc 660

accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttcatag 699

<210> 427
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 427

tcgttaaacc cactgtcgct ggccccagga gcgacggcca aaattccctg cggagaaagg 60

agccgtggaa gtagggctgt ccagtggtat cagcagaagc caggccaggc ccccacattg 120

atcatttata ataatcaaga ccggcccgca ggggtctctg aacgattttc tggcaatcct 180

gacgtcgcta ttggggtgac ggccaccctg accatcagtc gggtcgaagt cggggatgag 240

gccgactatt attgtcacta ttgggacagt agaagtccca tcagctggat tttcggcgga 300

gggacccagc tgaccgtcct g 321

<210> 428
<211> 232
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 428

```
Met Ala Trp Ile Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Ser His Cys Thr Gly
1               5                  10                  15

Ser Asp Thr Ser Leu Asn Pro Leu Ser Leu Ala Pro Gly Ala Thr Ala
            20                  25                  30

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

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Thr Leu Ile Ile Tyr Asn Asn
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Pro Ala Gly Val Ser Glu Arg Phe Ser Gly Asn Pro Asp
65                  70                  75                  80

Val Ala Ile Gly Val Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val
                85                  90                  95

Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Tyr Trp Asp Ser Arg Ser Pro
            100                 105                 110

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

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
    130                 135                 140

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
145                 150                 155                 160

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
                165                 170                 175

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
            180                 185                 190

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
        195                 200                 205

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225                 230
```

<210> 429
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 429

```
Ser Leu Asn Pro Leu Ser Leu Ala Pro Gly Ala Thr Ala Lys Ile Pro
1               5                  10                  15

Cys Gly Glu Arg Ser Arg Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln Gln
            20                  25                  30

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Thr Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Gln Asp Arg
        35                  40                  45

Pro Ala Gly Val Ser Glu Arg Phe Ser Gly Asn Pro Asp Val Ala Ile
    50                  55                  60

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

Ala Asp Tyr Tyr Cys His Tyr Trp Asp Ser Arg Ser Pro Ile Ser Trp
                85                  90                  95

Ile Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 430
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 430

```
Gly Glu Arg Ser Arg Gly Ser Arg Ala Val Gln
1               5                  10
```

<210> 431
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 431

```
His Tyr Trp Asp Ser Arg Ser Pro Ile Ser Trp Ile
1               5                  10
```

<210> 432
<211> 1446
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 432

```
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt cgtgtcccag      60
gtgcatctgc aagagtcggg gccaggactg gtgacgcctt cggaaaccct gtccctcact     120
tgcactgtgt cgaatggctc cgtcagtggt cgcttctgga gctggatccg gcagtcccca     180
gggagaggac tggaatggat cggttatttt tctgacactg acaggtctga atataatcct     240
tctctcagga gtcgactcac cttatcagtc gatagatcca agaaccagtt gtccctaaaa     300
ttgaagtccg tgaccgctgc ggattcggcc acttattact gtgcgagagc acaacagggg     360
aagaggatct atggaatagt gtctttcgga gagttgttct attattatta catggacgcc     420
tggggcaaag ggactccggt caccgtctcc tcagcgtcga ccaagggccc atcggtcttc     480
cctctggcac catcatccaa gtcgacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc     540
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc     600
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg     660
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc     720
agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc     780
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa     840
cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg     900
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat     960
gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc    1020
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa    1080
gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca    1140
caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc    1200
tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag    1260
ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc    1320
tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc    1380
gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt    1440
aaatga                                                               1446
```

<210> 433
<211> 396
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 433

caggtgcatc tgcaagagtc ggggccagga ctggtgacgc cttcggaaac cctgtccctc 60

acttgcactg tgtcgaatgg ctccgtcagt ggtcgcttct ggagctggat ccggcagtcc 120

ccagggagag gactggaatg gatcggttat ttttctgaca ctgacaggtc tgaatataat 180

ccttctctca ggagtcgact caccttatca gtcgatagat ccaagaacca gttgtcccta 240

aaattgaagt ccgtgaccgc tgcggattcg gccacttatt actgtgcgag agcacaacag 300

gggaagagga tctatggaat agtgtctttc ggagagttgt tctattatta ttacatggac 360

gcctggggca aagggactcc ggtcaccgtc tcctca 396

<210> 434
<211> 481
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 434

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Val Ser Gln Val His Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Thr
20 25 30

```
Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn Gly Ser Val
        35                  40                  45

Ser Gly Arg Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Ile Gly Tyr Phe Ser Asp Thr Asp Arg Ser Glu Tyr Asn Pro
65                  70                  75                  80

Ser Leu Arg Ser Arg Leu Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Gln
                85                  90                  95

Leu Ser Leu Lys Leu Lys Ser Val Thr Ala Ala Asp Ser Ala Thr Tyr
            100                 105                 110

Tyr Cys Ala Arg Ala Gln Gln Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ser
        115                 120                 125

Phe Gly Glu Leu Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Ala Trp Gly Lys Gly
    130                 135                 140

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
                165                 170                 175

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
            180                 185                 190

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
        195                 200                 205

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
    210                 215                 220

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
225                 230                 235                 240

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
                245                 250                 255

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
            260                 265                 270

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
```

```
                275                 280                 285

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    290                 295                 300

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
305                 310                 315                 320

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
                325                 330                 335

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            340                 345                 350

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
        355                 360                 365

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    370                 375                 380

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
385                 390                 395                 400

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                405                 410                 415

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            420                 425                 430

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        435                 440                 445

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
    450                 455                 460

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465                 470                 475                 480

Lys
```

<210> 435
<211> 132
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 435

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn Gly Ser Val Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Tyr Phe Ser Asp Thr Asp Arg Ser Glu Tyr Asn Pro Ser Leu Arg
    50                  55                  60

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

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

Arg Ala Gln Gln Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ser Phe Gly Glu
            100                 105                 110

Leu Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Ala Trp Gly Lys Gly Thr Pro Val
        115                 120                 125

Thr Val Ser Ser
    130
```

<210> 436
<211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 436

```
Ala Gln Gln Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ser Phe Gly Glu Leu
1               5                   10                  15

Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Ala
            20
```

<210> 437
<211> 699
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 437

atggcctgga tccctctcct cctcggcctc ctctctcact gcacaggttc tgacacttcg 60

ttaaacccac tgtcgctggc cccgggagcg acggccaaaa ttccctgcgg agaaaggagc 120

cgtggaagta gggctgtcca gtggtatcag cagaagccag gccaggcccc cacattgatc 180

atttataata atcaagaccg gcccgcaggg gtctctgaac gattttctgg caatcctgac 240

gtcgctattg gggtgacggc caccctgacc atcagtcggg tcgaagtcgg ggatgagggc 300

gactattatt gtcactattg ggacagtaga agtcccatca gctggatttt cgccggaggg 360

acccagttga ccgtcctggg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 420

tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc acactggtgt gtctcataag tgacttctac 480

ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggca gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 540

accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 600

acgcctgagc agtggaagtc ccacaaaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc 660

accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttcatag 699

<210> 438
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 438

tcgttaaacc cactgtcgct ggccccggga gcgacggcca aaattccctg cggagaaagg 60

agccgtggaa gtagggctgt ccagtggtat cagcagaagc caggccaggc ccccacattg 120

atcatttata ataatcaaga ccggcccgca ggggtctctg aacgattttc tggcaatcct 180

gacgtcgcta ttggggtgac ggccaccctg accatcagtc gggtcgaagt cggggatgag 240

ggcgactatt attgtcacta ttgggacagt agaagtccca tcagctggat tttcgccgga 300

gggacccagt tgaccgtcct g 321

<210> 439
<211> 232
<212> PRT
<213> Artificial Secuencia

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 439

```
Met Ala Trp Ile Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Ser His Cys Thr Gly
1               5                  10                  15

Ser Asp Thr Ser Leu Asn Pro Leu Ser Leu Ala Pro Gly Ala Thr Ala
            20                  25                  30

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

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Thr Leu Ile Ile Tyr Asn Asn
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Pro Ala Gly Val Ser Glu Arg Phe Ser Gly Asn Pro Asp
65                  70                  75                  80

Val Ala Ile Gly Val Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val
                85                  90                  95

Gly Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys His Tyr Trp Asp Ser Arg Ser Pro
            100                 105                 110

Ile Ser Trp Ile Phe Ala Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln
        115                 120                 125

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
    130                 135                 140

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
145                 150                 155                 160

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
                165                 170                 175

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
            180                 185                 190

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
        195                 200                 205

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225                 230
```

<210> 440
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 440

```
Ser Leu Asn Pro Leu Ser Leu Ala Pro Gly Ala Thr Ala Lys Ile Pro
1               5                  10                  15

Cys Gly Glu Arg Ser Arg Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln Gln
            20                  25                  30

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Thr Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Gln Asp Arg
        35                  40                  45

Pro Ala Gly Val Ser Glu Arg Phe Ser Gly Asn Pro Asp Val Ala Ile
    50                  55                  60

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

Gly Asp Tyr Tyr Cys His Tyr Trp Asp Ser Arg Ser Pro Ile Ser Trp
                85                  90                  95

Ile Phe Ala Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 441
<211> 1437
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 441

atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt cctttcccag 60

gtgcaactac aggagtcggg cccaggactg gtgaagcctt cggagaccct ttccctcacc 120

tgcactgtct ctggtgactc catcaacact ggtcatcact actggggctg ggtccgtcag 180

gtcccaggga agggaccgga atggattgct cacatccact ataatacggc tgtcttgcac 240

aatccggccc tcaagagtcg agtcaccatt tcgattttca ccctgaagaa tctgattacc 300

ctgaggctca gtaatatgac cgccgcggac acggccgtct atttctgcgt tcgatccggc 360

ggcgacattt tatactataa tgagtggcaa aaaccccact ggttctatcc ctggggcccg 420

ggaattttgg tcaccgtctc gagcgcctcc accaagggcc catcggtctt ccccctggca 480

ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca gcggccctgg gctgcctggt caaggactac 540

ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc 600

ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc 660

tccagcagct tgggcaccca gacctacatc tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc 720

aaggtggaca agagagttga gcccaaatct tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc 780

ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac 840

accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa 900

gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 960

aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1020

caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca 1080

gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1140

accctgcccc catcccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1200

aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac 1260

aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttcct ctatagcaag 1320

ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1380

gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatga 1437

<210> 442
<211> 387
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 442

caggtgcaac tacaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ttcggagac cctttccctc 60

acctgcactg tctctggtga ctccatcaac actggtcatc actactgggg ctgggtccgt 120

caggtcccag ggaagggacc ggaatggatt gctcacatcc actataatac ggctgtcttg 180

cacaatccgg ccctcaagag tcgagtcacc atttcgattt tcaccctgaa gaatctgatt 240

accctgaggc tcagtaatat gaccgccgcg gacacggccg tctatttctg cgttcgatcc 300

ggcggcgaca ttttatacta taatgagtgg caaaaacccc actggttcta tccctggggc 360

ccgggaattt tggtcaccgt ctcgagc 387

<210> 443
<211> 478
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 443

```
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1               5                  10                  15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
            20                  25                  30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile
        35                  40                  45

Asn Thr Gly His His Tyr Trp Gly Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Pro Glu Trp Ile Ala His Ile His Tyr Asn Thr Ala Val Leu His
65                  70                  75                  80

Asn Pro Ala Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Phe Thr Leu Lys
                85                  90                  95

Asn Leu Ile Thr Leu Arg Leu Ser Asn Met Thr Ala Ala Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Val Tyr Phe Cys Val Arg Ser Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Tyr Asn Glu
        115                 120                 125

Trp Gln Lys Pro His Trp Phe Tyr Pro Trp Gly Pro Gly Ile Leu Val
    130                 135                 140

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
                165                 170                 175

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
            180                 185                 190

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
        195                 200                 205

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
    210                 215                 220

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
225                 230                 235                 240

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
                245                 250                 255
```

```
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
            260                 265                 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
        275                 280                 285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
    290                 295                 300

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
305                 310                 315                 320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                325                 330                 335

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            340                 345                 350

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        355                 360                 365

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    370                 375                 380

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
385                 390                 395                 400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                405                 410                 415

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            420                 425                 430

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        435                 440                 445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    450                 455                 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470                 475
```

<210> 444
<211> 129
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 444

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

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

His His Tyr Trp Gly Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Pro Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Ala His Ile His Tyr Asn Thr Ala Val Leu His Asn Pro Ala
    50                  55                  60

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

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

Cys Val Arg Ser Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Tyr Asn Glu Trp Gln Lys
            100                 105                 110

Pro His Trp Phe Tyr Pro Trp Gly Pro Gly Ile Leu Val Thr Val Ser
        115                 120                 125

Ser
```

<210> 445
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 445

```
Ser Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Tyr Asn Glu Trp Gln Lys Pro His Trp
1               5                  10                  15

Phe Tyr Pro
```

<210> 446

<211> 708
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 446

```
atggcctggg ctctgctcct cctcaccctc ctcactcagg gcacagggtc ctgggcccag      60
tctgccctga ctcagcctcc ctccgcgtcc gggtctcttg gacagtcact caccatctcc     120
tgcagtggaa ccgccagtga cattggcagt tggaattttg tctcctggta tcaacaattc     180
ccaggcagag cccccaacct cattattttt gaggtcaata ggcggcgatc aggggtccct     240
gatcgcttct ctggttccaa gtcgggcaat acggcctccc tgaccgtctc tgggctccgg     300
tctgaggatg aggctgaata tttttgcagt tccctttcag gcaggtggga cattgttttt     360
ggcggaggga ccaaggtgac cgtcctaggt cagcccaagg ctgccccctc ggtcactctg     420
ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt     480
gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg     540
ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac     600
ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacaaaagct acagctgcca ggtcacgcat     660
gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttcatag                  708
```

<210> 447
<211> 330
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 447

```
cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ttggacagtc actcaccatc      60
tcctgcagtg gaaccgccag tgacattggc agttggaatt ttgtctcctg gtatcaacaa     120
ttcccaggca gagcccccaa cctcattatt tttgaggtca ataggcggcg atcaggggtc     180
cctgatcgct tctctggttc caagtcgggc aatacggcct ccctgaccgt ctctgggctc     240
cggtctgagg atgaggctga tatttttgc agttcccttt caggcaggtg ggacattgtt      300
tttggcggag ggaccaaggt gaccgtccta                                      330
```

<210> 448
<211> 235
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 448

```
Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly
1               5                  10                  15

Ser Trp Ala Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser
            20                  25                  30

Leu Gly Gln Ser Leu Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ala Ser Asp Ile
        35                  40                  45

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

Pro Asn Leu Ile Ile Phe Glu Val Asn Arg Arg Arg Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val
                85                  90                  95

Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ser Ser Leu
            100                 105                 110

Ser Gly Arg Trp Asp Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
        115                 120                 125

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

Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
145                 150                 155                 160

Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser
                165                 170                 175

Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn
            180                 185                 190

Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp
        195                 200                 205

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

Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225                 230                 235
```

<210> 449
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 449

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

Ser Leu Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ala Ser Asp Ile Gly Ser Trp
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

<210> 450
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 450

```
Ser Gly Thr Ala Ser Asp Ile Gly Ser Trp Asn Phe Val Ser
1               5                  10
```

<210> 451
<211> 1455
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 451

atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt cctgtcccag 60

ccgcagctgc aggagtcggg gccaggactg gtggaggctt cggagaccct gtccctcacc 120

tgcactgtgt ccggcgactc cactgctgct tgtgactatt tctggggctg ggtccggcag 180

cccccaggga aggggctgga gtggattgga agtttgtcac attgtgcagg ttactacaat 240

agtggctgga cctaccacaa cccgtctctc aagagtcgac tcacgatttc actcgacacg 300

cccaagaatc aggtcttcct gaagttaaat tctgtgaccg ccgcggacac ggccatttac 360

tactgtgcgc gattcggtgg cgacgttttg gtgtaccacg attggccaaa gccggcctgg 420

gtcgacctct ggggccgggg agttttggtc accgtctcga gcgcctccac caagggccca 480

tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc 540

tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg 600

accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc 660

agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat 720

cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact 780

cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc 840

cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg 900

gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 960

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1020

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1080

tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1140

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1200

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1260

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1320

ttcttcctct atagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1380

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1440

tctccgggta aatga 1455

<210> 452
<211> 405
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 452

```
cagccgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtggagg cttcggagac cctgtccctc      60

acctgcactg tgtccggcga ctccactgct gcttgtgact atttctgggg ctgggtccgg     120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt ggaagtttgt cacattgtgc aggttactac     180

aatagtggct ggacctacca caacccgtct ctcaagagtc gactcacgat ttcactcgac     240

acgcccaaga atcaggtctt cctgaagtta aattctgtga ccgccgcgga cacggccatt     300

tactactgtg cgcgattcgg tggcgacgtt ttggtgtacc acgattggcc aaagccggcc     360

tgggtcgacc tctggggccg gggagttttg gtcaccgtct cgagc                     405
```

<210> 453
<211> 484
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 453

```
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1               5                  10                  15

Val Leu Ser Gln Pro Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Glu
            20                  25                  30

Ala Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Thr
        35                  40                  45

Ala Ala Cys Asp Tyr Phe Trp Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Ser Gly Trp Thr Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Leu Asp Thr Pro Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val
            100                 105                 110

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Gly Gly Asp
        115                 120                 125

Val Leu Val Tyr His Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp
    130                 135                 140

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
                165                 170                 175
```

```
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
            180                 185                 190

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
        195                 200                 205

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
    210                 215                 220

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
225                 230                 235                 240

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
                245                 250                 255

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
        275                 280                 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385                 390                 395                 400

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430
```

```
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys
```

<210> 454
<211> 135
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 454

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

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

Asp Tyr Phe Trp Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Ser Gly Trp
    50                  55                  60

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

Thr Pro Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala
                85                  90                  95

Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Gly Gly Asp Val Leu Val
            100                 105                 110

Tyr His Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp Gly Arg Gly
        115                 120                 125

Val Leu Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 455
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 455

Ser Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Ser Gly Trp Thr Tyr His
1 5 10 15

Asn Pro Ser Leu Lys Ser
20

<210> 456
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Secuencia

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 456

Phe Gly Gly Asp Val Leu Val Tyr His Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp
1 5 10 15

Val Asp Leu

<210> 457
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 457

Ser Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Ser Gly Trp Thr Tyr
1 5 10 15

<210> 458
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 458

Thr Gly Asn Ile Asn Asn Phe Val Ser
1 5

<210> 459
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 459

Gly Ser Leu Ala Gly Asn Trp Asp Val Val
1 5 10

<210> 460
<211> 1455
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 460

atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt cctgtcccag 60

ccgcagctgc aggagtcggg gccaggactg gtggaggctt cggagaccct gtccctcacc 120

tgcactgtgt ccggcgactc cactgctggt tgtgactatt tctggggctg ggtccggcag 180

cccccaggga aggggctgga gtggattggg ggtttgtcac attgtgcagg ttactacaat 240

actggctgga cctaccacaa cccgtctctc aagagtcgac tcacgatttc actcgacacg 300

cccaagaatc aggtcttcct gaagttaaat tctgtgaccg ccgcggacac ggccatttac 360

tactgtgcgc gattcgacgg cgaagttttg gtgtacaacg attggccaaa gccggcctgg 420

gtcgacctct ggggccgggg aactttggtc accgtctcga gcgcctccac caagggccca 480

tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc 540

tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg 600

accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc 660

agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat 720

cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact 780

cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc 840

cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg 900

gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 960

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1020

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1080

tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1140

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1200

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1260

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1320

ttcttcctct atagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1380

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1440

tctccgggta aatga 1455

<210> 461
<211> 405
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 461

```
cagccgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtggagg cttcggagac cctgtccctc      60

acctgcactg tgtccggcga ctccactgct ggttgtgact atttctgggg ctgggtccgg     120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggggtttgt cacattgtgc aggttactac     180

aatactggct ggacctacca caacccgtct ctcaagagtc gactcacgat ttcactcgac     240

acgcccaaga atcaggtctt cctgaagtta aattctgtga ccgccgcgga cacggccatt     300

tactactgtg cgcgattcga cggcgaagtt ttggtgtaca acgattggcc aaagccggcc     360

tgggtcgacc tctggggccg gggaactttg gtcaccgtct cgagc                     405
```

<210> 462
<211> 484
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 462

```
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1               5                  10                  15

Val Leu Ser Gln Pro Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Glu
            20                  25                  30

Ala Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Thr
        35                  40                  45

Ala Gly Cys Asp Tyr Phe Trp Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys
    50                  55                  60
```

```
Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gly Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Thr Gly Trp Thr Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Leu Asp Thr Pro Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val
            100                 105                 110

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Asp Gly Glu
        115                 120                 125

Val Leu Val Tyr Asn Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp
    130                 135                 140

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
            180                 185                 190

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
        195                 200                 205

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
    210                 215                 220

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
225                 230                 235                 240

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
                245                 250                 255

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
        275                 280                 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
```

```
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385                 390                 395                 400

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys
```

<210> 463
<211> 135
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 463

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

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

Asp Tyr Phe Trp Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

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

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

Thr Pro Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala
                85                  90                  95

Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Asp Gly Glu Val Leu Val
            100                 105                 110

Tyr Asn Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp Gly Arg Gly
        115                 120                 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 464
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 464

```
Gly Cys Asp Tyr Phe Trp Gly
1               5
```

<210> 465
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 465

```
Phe Asp Gly Glu Val Leu Val Tyr Asn Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp
1               5                  10                  15

Val Asp Leu
```

<210> 466
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 466

```
Gly Asp Ser Thr Ala Gly Cys Asp
1               5
```

<210> 467
<211> 693
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 467

```
atggcctggg ctctgctcct cctcaccctc ctcactcagg gcacaggggc ctgggcccag       60
tctgccctga ctcagcctcc ctccgcgtcc gggtctcctg gacagtcaat caccatctcc      120
tgcactggaa ccagcaataa ctttgtctcc tggtaccagc aacacccagc caaggccccc      180
aaactcgtca tttatggggt caataagcgc ccctcaggtg tccctgatcg tttttctggc      240
tccaagtctg gcaacacggc ctccctgacc gtctctggac tccagactga cgatgaggct      300
gtctattact gcggctcact tgtaggcaac tgggatgtga ttttcggcgg agggaccaag      360
ttgaccgtcc tgggtcagcc catggctgcc ccctcggtca ctctgttccc gccctcctct      420
gaggagcttc aagccaacaa ggccacactg gtgtgtctca taagtgactt ctacccggga      480
gccgtgacag tggcctggaa ggcagatagc agccccgtca aggcgggagt ggagaccacc      540
acaccctcca aacaaagcaa caacaagtac gcggccagca gctacctgag cctgacgcct      600
gagcagtgga agtcccacaa aagctacagc tgccaggtca cgcatgaagg gagcaccgtg      660
gagaagacag tggcccctac agaatgttca tag                                   693
```

<210> 468
<211> 315
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 468

cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc aatcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcaa taactttgtc tcctggtacc agcaacaccc agccaaggcc 120

cccaaactcg tcatttatgg ggtcaataag cgcccctcag gtgtccctga tcgtttttct 180

ggctccaagt ctggcaacac ggcctccctg accgtctctg gactccagac tgacgatgag 240

gctgtctatt actgcggctc acttgtaggc aactgggatg tgattttcgg cggagggacc 300

aagttgaccg tcctg 315

<210> 469
<211> 230
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 469

```
Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly
1               5                  10                  15

Ala Trp Ala Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser
            20                  25                  30

Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Asn Asn Phe
        35                  40                  45

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Val Ile
    50                  55                  60

Tyr Gly Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
65                  70                  75                  80

Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Thr
                85                  90                  95

Asp Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp
            100                 105                 110

Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Met
        115                 120                 125

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
    130                 135                 140

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
145                 150                 155                 160

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
                165                 170                 175

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala

            180                 185                 190

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser
        195                 200                 205

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225                 230
```

<210> 470
<211> 105
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 470

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Asn Asn Phe Val Ser Trp
            20                  25                  30

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

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

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

Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp Val Ile Phe
                85                  90                  95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 471
<211> 1455
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 471

```
atggaattgg ggctgagctg ggttttcctc gttggtctct taagaggtgt ccagtgtcgg      60
gtgcagttgg tggagtcggg gggaggcgtg gtccagcctg ggaagtccgt gagactttcc     120
tgtgtagtct ccgatttccc cttcagcaag tatcctatgt attgggttcg ccaggctcca     180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagccatc tccggtgatg cctggcatgt ggtctactca     240
aattccgtgc agggccgatt tctcgtctcc agggacaatg tcaagaacac tctatattta     300
gaaatgaaca gcctgaaaat tgaggatacg gccgtatatc gctgcgcgag aatgttccag     360
gagtctggtc caccacgttt ggatcgttgg agcggtcgaa attattacta ttattctggt     420
atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc accgtctcga gcgcctccac caagggccca     480
tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc     540
tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg     600
accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc     660
agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat     720
cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact     780
cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc     840
cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg     900
gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag     960
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc    1020
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc    1080
tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc    1140
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc    1200
agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc    1260
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc    1320
ttcttcctct atagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc    1380
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg    1440
tctccgggta aatga                                                     1455
```

<210> 472
<211> 405
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 472

```
cgggtgcagt tggtggagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaagtc cgtgagactt      60

tcctgtgtag tctccgattt ccccttcagc aagtatccta tgtattgggt tcgccaggct     120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagcc atctccggtg atgcctggca tgtggtctac     180

tcaaattccg tgcagggccg atttctcgtc tccagggaca atgtcaagaa cactctatat     240

ttagaaatga acagcctgaa aattgaggat acggccgtat atcgctgcgc gagaatgttc     300

caggagtctg gtccaccacg tttggatcgt tggagcggtc gaaattatta ctattattct     360

ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cgagc                     405
```

<210> 473
<211> 484
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 473

```
Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Gly Leu Leu Arg Gly
1               5                  10                  15

Val Gln Cys Arg Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
            20                  25                  30

Pro Gly Lys Ser Val Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Asp Phe Pro Phe
        35                  40                  45

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

Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser Gly Asp Ala Trp His Val Val Tyr Ser
65                  70                  75                  80

Asn Ser Val Gln Gly Arg Phe Leu Val Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn
                85                  90                  95

Thr Leu Tyr Leu Glu Met Asn Ser Leu Lys Ile Glu Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Arg Cys Ala Arg Met Phe Gln Glu Ser Gly Pro Pro Arg Leu Asp
        115                 120                 125

Arg Trp Ser Gly Arg Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp
    130                 135                 140

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
145                 150                 155                 160
```

```
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
            180                 185                 190

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
        195                 200                 205

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
    210                 215                 220

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
225                 230                 235                 240

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
                245                 250                 255

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
        275                 280                 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385                 390                 395                 400

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
                405                 410                 415
```

```
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys
```

<210> 474
<211> 135
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 474

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

Ser Val Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Asp Phe Pro Phe Ser Lys Tyr
            20                  25                  30

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

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

Gln Gly Arg Phe Leu Val Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Lys Ile Glu Asp Thr Ala Val Tyr Arg Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Met Phe Gln Glu Ser Gly Pro Pro Arg Leu Asp Arg Trp Ser
            100                 105                 110

Gly Arg Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
        115                 120                 125
```

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 475
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 475

Lys Tyr Pro Met Tyr
1 5

<210> 476
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 476

Ala Ile Ser Gly Asp Ala Trp His Val Val Tyr Ser Asn Ser Val Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 477
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 477

Met Phe Gln Glu Ser Gly Pro Pro Arg Leu Asp Arg Trp Ser Gly Arg
1 5 10 15

Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val
20 25

<210> 478
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 478

Asp Phe Pro Phe Ser Lys
1 5

<210> 479
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 479

Ala Ile Ser Gly Asp Ala Trp His Val Val
1 5 10

<210> 480
<211> 720
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 480

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct ggatacctga attcactgca 60

gacattgtga tgacccagac tcctctctct ttgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 120

atctcctgca agtccagtga gagcctccga caaagtaatg gaaagacctc tttgtattgg 180

tatcggcaga agccaggcca gtctccacaa ctcctagtgt ttgaagtttc taatcgattc 240

tctggcgtgt cggataggtt tgttggcagc gggtcaggga cagacttcac actgagaatc 300

agccgggtag aggctgagga tgttggattt tattactgca tgcaaagtaa agacttccca 360

cttacatttg gcggcgggac caaggtggat ctcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 540

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 720

<210> 481
<211> 336

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 481

gacattgtga tgacccagac tcctctctct ttgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtga gagcctccga caaagtaatg gaaagacctc tttgtattgg 120

tatcggcaga agccaggcca gtctccacaa ctcctagtgt ttgaagtttc taatcgattc 180

tctggcgtgt cggataggtt tgttggcagc gggtcaggga cagacttcac actgagaatc 240

agccgggtag aggctgagga tgttggattt tattactgca tgcaaagtaa agacttccca 300

cttacatttg gcggcgggac caaggtggat ctcaaa 336

<210> 482
<211> 239
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 482

```
Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Ile Pro
1               5                  10                  15

Glu Phe Thr Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
            20                  25                  30

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

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

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Val Phe Glu Val Ser Asn Arg Phe
65                  70                  75                  80

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

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

Cys Met Gln Ser Lys Asp Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 483
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 483

```
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 Glu Ser Leu Arg Gln Ser
            20                  25                  30

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

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

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

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

Lys Asp Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Leu Lys
            100                 105                 110
```

<210> 484
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 484

```
Lys Ser Ser Glu Ser Leu Arg Gln Ser Asn Gly Lys Thr Ser Leu Tyr
1               5                  10                  15
```

<210> 485
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 485

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 486
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 486

Met Gln Ser Lys Asp Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 487
<211> 1455
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 487

```
atggaattgg ggctgagctg ggttttcctc gttggtctct taagaggtgt ccactgtcgg      60
gtgcagttgg tggagtcggg gggaggcgtg gtccagcctg ggaagtccgt gagactttcc     120
tgtgtagtct ctgatttccc cttcagcaag tatcctatgt attgggttcg ccaggctcca     180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagccatc tccgctgatg cctggcatgt ggtctactca     240
ggctccgtgc agggccgatt tctcgtctcc agggacaact ccaagaacat tctgtatttg     300
gaaatgaaca ccctgaaaat tgaggacacg gccgtatatc gctgcgcgag aatgttccag     360
gagtctggtc caccacgttt cgattcttgg agcggtcgaa attactacta ttactctggt     420
atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc accgtctcga gcgcctccac caagggccca     480

tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc     540
tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg     600
accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc     660
agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat     720
cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact     780
cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc     840
cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg     900
gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag     960
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc    1020
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc    1080
tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc    1140
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc    1200
agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc    1260
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc    1320
ttcttcctct atagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc    1380
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg    1440
tctccgggta aatga                                                     1455
```

<210> 488
<211> 405
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 488

cgggtgcagt tggtggagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaagtc cgtgagactt 60

tcctgtgtag tctctgattt ccccttcagc aagtatccta tgtattgggt tcgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagcc atctccgctg atgcctggca tgtggtctac 180

tcaggctccg tgcagggccg atttctcgtc tccagggaca actccaagaa cattctgtat 240

ttggaaatga acaccctgaa aattgaggac acggccgtat atcgctgcgc gagaatgttc 300

caggagtctg gtccaccacg tttcgattct tggagcggtc gaaattacta ctattactct 360

ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cgagc 405

<210> 489
<211> 484
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 489

```
Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Gly Leu Leu Arg Gly
1               5                  10                  15

Val His Cys Arg Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
            20                  25                  30

Pro Gly Lys Ser Val Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Asp Phe Pro Phe
        35                  40                  45

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

Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Val Tyr Ser
65                  70                  75                  80

Gly Ser Val Gln Gly Arg Phe Leu Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
                85                  90                  95

Ile Leu Tyr Leu Glu Met Asn Thr Leu Lys Ile Glu Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Arg Cys Ala Arg Met Phe Gln Glu Ser Gly Pro Pro Arg Phe Asp
        115                 120                 125

Ser Trp Ser Gly Arg Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp
    130                 135                 140

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
            180                 185                 190

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
        195                 200                 205

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
    210                 215                 220
```

```
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
225                 230                 235                 240

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
                245                 250                 255

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
        275                 280                 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385                 390                 395                 400

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480
```

Ser Pro Gly Lys

<210> 490
<211> 135
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 490

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

Ser Val Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Asp Phe Pro Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Val Tyr Ser Gly Ser Val
50 55 60

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

Leu Glu Met Asn Thr Leu Lys Ile Glu Asp Thr Ala Val Tyr Arg Cys
85 90 95

Ala Arg Met Phe Gln Glu Ser Gly Pro Pro Arg Phe Asp Ser Trp Ser
100 105 110

Gly Arg Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 491
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 491

Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Val Tyr Ser Gly Ser Val Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 492
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 492

Met Phe Gln Glu Ser Gly Pro Pro Arg Phe Asp Ser Trp Ser Gly Arg
1 5 10 15

Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val
20 25

<210> 493
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 493

Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Val
1 5 10

<210> 494
<211> 720
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 494

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct ggatacctga atttattgcc 60

gacattgtga tgacccagac tcctctctct ttgtccgtcg accctggaca gccggcctcc 120

atctcctgca agtccagtca gagcctccga caaagtaatg gaaagacctc tttgtattgg 180

tatcagcaga agccaggcca gtctccacaa ctcctaatat ttgaagtttc taatcgattc 240

tctggcgtgt cggataggtt tgttggcagc gggtcaggga cagacttcac actgagaatc 300

agccgggtag aggctgagga tgttggattt tattactgca tgcaaagtaa agacttccca 360

ctcacctttg gcggcgggac caaggtggat ctcaaccgta cggtggctgc accatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 540

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 720

<210> 495
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 495

gacattgtga tgacccagac tcctctctct ttgtccgtcg accctggaca gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagcctccga caaagtaatg gaaagacctc tttgtattgg 120

tatcagcaga agccaggcca gtctccacaa ctcctaatat ttgaagtttc taatcgattc 180

tctggcgtgt cggataggtt tgttggcagc gggtcaggga cagacttcac actgagaatc 240

agccgggtag aggctgagga tgttggattt tattactgca tgcaaagtaa agacttccca 300

ctcacctttg gcggcgggac caaggtggat ctcaac 336

<210> 496
<211> 239
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 496

```
Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Ile Pro
1               5                  10                  15

Glu Phe Ile Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
            20                  25                  30

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

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

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Phe Glu Val Ser Asn Arg Phe
65                  70                  75                  80

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

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

Cys Met Gln Ser Lys Asp Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        115                 120                 125

Val Asp Leu Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
    130                 135                 140

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

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

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

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

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

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

<210> 497
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 497

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

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

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

Pro Gln Leu Leu Ile Phe Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Ser
    50                  55                  60

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

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

Lys Asp Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Leu Asn
            100                 105                 110
```

<210> 498
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 498

```
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Arg Gln Ser Asn Gly Lys Thr Ser Leu Tyr
1               5                  10                  15
```

<210> 499
<211> 1455
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 499

```
atggaattgg ggctgagctg ggttttcctc gttgctctct taagaggtgt ccagtgtcag      60
gtgcagttgg tggagtcggg cggaggcgtg gtccagcctg ggaagtccct gagactctcc     120
tgtgtagtct ctaattttct cttcaataaa cgtcacatgc actgggtccg ccaggctcca     180
ggcaagggac tagagtggat agcagtcatt tcctctgatg ccattcacgt agactacgca     240
agttccgtgc ggggccgatc cctcatctcc agagacaatt ccaaaaatag tttatatcta     300
gacatgaata acctgaaaat tgaggacacg gccacatatt attgtgcaag agatagagac     360
ggatatggtc caccacagat ccagacttgg agcggtcgat acctccacct ttattctgga     420
atagacgcct ggggcctagg gaccacggtc accgtctcga gcgcctccac caagggccca     480
tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc     540
tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg     600
accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc     660
agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat     720

cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact     780
cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctcctgggggg gaccgtcagt cttcctcttc     840
cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg     900
gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag     960
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc    1020
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc    1080
tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc    1140
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc    1200
agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc    1260
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc    1320
ttcttcctct atagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc    1380
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg    1440
tctccgggta aatga                                                     1455
```

<210> 500
<211> 405
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 500

caggtgcagt tggtggagtc gggcggaggc gtggtccagc ctgggaagtc cctgagactc 60

tcctgtgtag tctctaattt tctcttcaat aaacgtcaca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gactagagtg gatagcagtc atttcctctg atgccattca cgtagactac 180

gcaagttccg tgcggggccg atccctcatc tccagagaca attccaaaaa tagtttatat 240

ctagacatga ataacctgaa aattgaggac acggccacat attattgtgc aagagataga 300

gacggatatg gtccaccaca gatccagact tggagcggtc gatacctcca cctttattct 360

ggaatagacg cctggggcct agggaccacg gtcaccgtct cgagc 405

<210> 501
<211> 484
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 501

```
Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
1               5                  10                  15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
            20                  25                  30

Pro Gly Lys Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Asn Phe Leu Phe
        35                  40                  45

Asn Lys Arg His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Ile Ala Val Ile Ser Ser Asp Ala Ile His Val Asp Tyr Ala
65                  70                  75                  80

Ser Ser Val Arg Gly Arg Ser Leu Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
                85                  90                  95

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Asp Gly Tyr Gly Pro Pro Gln Ile Gln
        115                 120                 125

Thr Trp Ser Gly Arg Tyr Leu His Leu Tyr Ser Gly Ile Asp Ala Trp
    130                 135                 140

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
            180                 185                 190

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
        195                 200                 205

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
    210                 215                 220

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
225                 230                 235                 240

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
                245                 250                 255
```

```
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
        275                 280                 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385                 390                 395                 400

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys
```

<210> 502
<211> 135
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 502

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Asn Phe Leu Phe Asn Lys Arg
            20                  25                  30

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

Ala Val Ile Ser Ser Asp Ala Ile His Val Asp Tyr Ala Ser Ser Val
    50                  55                  60

Arg Gly Arg Ser Leu Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Asp Met Asn Asn Leu Lys Ile Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

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

Gly Arg Tyr Leu His Leu Tyr Ser Gly Ile Asp Ala Trp Gly Leu Gly
        115                 120                 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 503
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 503

```
Lys Arg His Met His
1               5
```

<210> 504
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 504

Val Ile Ser Ser Asp Ala Ile His Val Asp Tyr Ala Ser Ser Val Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 505
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 505

Asp Arg Asp Gly Tyr Gly Pro Pro Gln Ile Gln Thr Trp Ser Gly Arg
1 5 10 15

Tyr Leu His Leu Tyr Ser Gly Ile Asp Ala
20 25

<210> 506
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 506

Asn Phe Leu Phe Asn Lys
1 5

<210> 507
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 507

Val Ile Ser Ser Asp Ala Ile His Val Asp
1 5 10

<210> 508

<211> 720
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 508

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct ggatacctga attcactgcg 60

gacattgtgc tgacccagag ccccctcttt ctgtccgtca gtcctggaca gccggcctcc 120

atctcctgta agtctagtca gagcctccga caaagtaatg gaaagacata tttgtattgg 180

tacgtacaaa agtccggcca gtctccacaa cccctgatcc aggaagtttc cattcgcttc 240

tctggagtgc caggtagatt cgctggcagc ggatcaggga cagacttcac actgaaaatc 300

agccgggtgg aggctgaaga tgttggagtt tatttctgca tgcaaagtaa agactttcca 360

ctcacttttg gcggagggac caaggtggac ctcaatcgta cggtggctgc accatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 540

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 720

<210> 509
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 509

gacattgtgc tgacccagag ccccctcttt ctgtccgtca gtcctggaca gccggcctcc 60

atctcctgta agtctagtca gagcctccga caaagtaatg gaaagacata tttgtattgg 120

tacgtacaaa agtccggcca gtctccacaa cccctgatcc aggaagtttc cattcgcttc 180

tctggagtgc caggtagatt cgctggcagc ggatcaggga cagacttcac actgaaaatc 240

agccgggtgg aggctgaaga tgttggagtt tatttctgca tgcaaagtaa agactttcca 300

ctcacttttg gcggagggac caaggtggac ctcaat 336

<210> 510
<211> 239
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 510

```
Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Ile Pro
1               5                  10                  15

Glu Phe Thr Ala Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Phe Leu Ser
            20                  25                  30

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

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

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

Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ala 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 Phe
            100                 105                 110

Cys Met Gln Ser Lys Asp Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        115                 120                 125

Val Asp Leu Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
    130                 135                 140

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

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

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

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

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

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

<210> 511
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 511

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

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

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

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

Gly Arg Phe Ala 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 Phe Cys Met Gln Ser
                85                  90                  95

Lys Asp Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Leu Asn
            100                 105                 110
```

<210> 512
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 512

```
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Arg Gln Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
1               5                  10                  15
```

<210> 513
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 513

Glu Val Ser Ile Arg Phe Ser
1 5

<210> 514
<211> 1455
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 514

atggaattgg ggctgagctg ggttttcctc gttgctctct taagaggtgt ccagtgtcag 60

gtgcagctgg tggaatcggg aggaggcgtg gtccagcctg gaaagtccct cagactctca 120

tgtgtcgtct ctaatttcat ctttaataaa tatcctatgt attgggtccg ccaggctcca 180

ggcaaggggc tggagtgggt ggcagccatc tccgctgatg cctggcatgt agactacgca 240

gcctccgtga aggaccgatt tctcatctcc agagacaatt ccaagaatgc tctatatttg 300

gaaatgaaca ccctgagagt tgaagacacg ggtatctact actgtgcgag aaatatagag 360

gagtttagtg ttccacagtt cgattcttgg agcggtcgaa gctactacca ctattttggg 420

atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc accgtctcga gcgcctccac caagggccca 480

tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc 540

tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg 600

accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc 660

agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat 720

cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact 780

cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc 840

cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg 900

gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 960

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1020

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1080

tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1140

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1200

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1260

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1320

ttcttcctct atagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1380

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1440

tctccgggta aatga 1455

<210> 515
<211> 405
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 515

caggtgcagc tggtggaatc gggaggaggc gtggtccagc ctggaaagtc cctcagactc 60

tcatgtgtcg tctctaattt catctttaat aaatatccta tgtattgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagcc atctccgctg atgcctggca tgtagactac 180

gcagcctccg tgaaggaccg atttctcatc tccagagaca attccaagaa tgctctatat 240

ttggaaatga acaccctgag agttgaagac acgggtatct actactgtgc gagaaatata 300

gaggagttta gtgttccaca gttcgattct tggagcggtc gaagctacta ccactatttt 360

gggatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cgagc 405

<210> 516
<211> 484
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 516

Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Lys Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Asn Phe Ile Phe
35 40 45

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

Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Asp Tyr Ala
65 70 75 80

Ala Ser Val Lys Asp Arg Phe Leu Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Ala Leu Tyr Leu Glu Met Asn Thr Leu Arg Val Glu Asp Thr Gly Ile
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Ile Glu Glu Phe Ser Val Pro Gln Phe Asp

```
                115                 120                 125

Ser Trp Ser Gly Arg Ser Tyr Tyr His Tyr Phe Gly Met Asp Val Trp
    130                 135                 140

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
            180                 185                 190

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
        195                 200                 205

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
    210                 215                 220

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
225                 230                 235                 240

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
                245                 250                 255

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
        275                 280                 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365
```

```
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385                 390                 395                 400

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys
```

<210> 517
<211> 135
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 517

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Asn Phe Ile Phe Asn Lys Tyr
            20                  25                  30

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

Ala Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Asp Tyr Ala Ala Ser Val
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Phe Leu Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ala Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Glu Met Asn Thr Leu Arg Val Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys

                85                  90                  95

Ala Arg Asn Ile Glu Glu Phe Ser Val Pro Gln Phe Asp Ser Trp Ser
            100                 105                 110

Gly Arg Ser Tyr Tyr His Tyr Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
        115                 120                 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 518
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 518

```
Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Asp Tyr Ala Ala Ser Val Lys
1               5                  10                  15

Asp
```

<210> 519
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 519

```
Asn Ile Glu Glu Phe Ser Val Pro Gln Phe Asp Ser Trp Ser Gly Arg
1               5                   10                  15

Ser Tyr Tyr His Tyr Phe Gly Met Asp Val
            20                  25
```

<210> 520
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 520

```
Asn Phe Ile Phe Asn Lys
1               5
```

<210> 521
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 521

```
Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Asp
1               5                   10
```

<210> 522
<211> 720
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 522

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct ggatacctga gttcgctgca 60

gacattgtga tgactcagac tcctgtctct ctgtccgtca gtcttggaca ggcggcctcc 120

atctcctgca gctccagtga gagtctcgga cgtggtgatg gaaggaccta tttgcattgg 180

taccgacaga agccaggcca gactccacaa ttactcatgt atgaagtttc tactcgattc 240

tctggagtgt ccgacaggtt cgctggcagc gggtcacgta cacaattcac attgaaaatt 300

agtcgggtgg aggctgaaga tgttggcgtt tattactgca tgcaaagtag agacttccca 360

atcacttttg gcggagggac cagggtggat ctcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 540

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 720

<210> 523
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 523

gacattgtga tgactcagac tcctgtctct ctgtccgtca gtcttggaca ggcggcctcc 60

atctcctgca gctccagtga gagtctcgga cgtggtgatg gaaggaccta tttgcattgg 120

taccgacaga agccaggcca gactccacaa ttactcatgt atgaagtttc tactcgattc 180

tctggagtgt ccgacaggtt cgctggcagc gggtcacgta cacaattcac attgaaaatt 240

agtcgggtgg aggctgaaga tgttggcgtt tattactgca tgcaaagtag agacttccca 300

atcacttttg gcggagggac cagggtggat ctcaaa 336

<210> 524
<211> 239
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 524

```
Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Ile Pro
1               5                  10                  15

Glu Phe Ala Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser
            20                  25                  30

Val Ser Leu Gly Gln Ala Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ser Ser Glu Ser
        35                  40                  45

Leu Gly Arg Gly Asp Gly Arg Thr Tyr Leu His Trp Tyr Arg Gln Lys
    50                  55                  60

Pro Gly Gln Thr Pro Gln Leu Leu Met Tyr Glu Val Ser Thr Arg Phe
65                  70                  75                  80

Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ala Gly Ser Gly Ser Arg Thr Gln Phe
                85                  90                  95

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

Cys Met Gln Ser Arg Asp Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 525
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 525

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

Gln Ala Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ser Ser Glu Ser Leu Gly Arg Gly
            20                  25                  30

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

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

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

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

Arg Asp Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Val Asp Leu Lys
            100                 105                 110
```

<210> 526
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 526

```
Ser Ser Ser Glu Ser Leu Gly Arg Gly Asp Gly Arg Thr Tyr Leu His
1               5                  10                  15
```

<210> 527
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 527

Glu Val Ser Thr Arg Phe Ser
1 5

<210> 528
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 528

Met Gln Ser Arg Asp Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 529
<211> 1455
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: sintetizador polinucleótido etico

<400> 529

atggaattgg ggctgagctg ggttttcctc gtcgttctcc taagaggtgt ccactgtcag 60

gtgcatctgg tggagtcggg gggaggcgtg gtccaacctg ggaagtccct aagactctcc 120

tgtgaaacct ctggcttcat cttcaacgaa tatcccatgt attggatccg ccaggctcca 180

ggcaagggac cggagtgggt ggccgccatc tccgctgacg cctggcatgt ggactacgca 240

ggctccgtgc ggggccgatt taccgtctcc agagacaatt ctaagaattc tctatattta 300

gacatgaaga gtctgaaagt tgaagacacg gctatatatt tctgtgcgaa agatggggag 360

gaacacaagg taccacaatt gcattcctgg agcggacgaa acttatatca ctacactggt 420

tttgacgtct ggggcccagg gaccacggtc accgtctcga gcgcctccac caagggccca 480

tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc 540

```
tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg      600
accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc      660
agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat      720
cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact      780
cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc      840
ccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg      900
gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag      960
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc     1020
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc     1080
tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc     1140
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc     1200
agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc     1260
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc     1320
ttcttcctct atagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc     1380
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg     1440
tctccgggta aatga                                                      1455
```

<210> 530
<211> 405
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 530

```
caggtgcatc tggtggagtc gggggggaggc gtggtccaac ctgggaagtc cctaagactc       60
tcctgtgaaa cctctggctt catcttcaac gaatatccca tgtattggat ccgccaggct      120
ccaggcaagg gaccggagtg ggtggccgcc atctccgctg acgcctggca tgtggactac      180
gcaggctccg tgcggggccg atttaccgtc tccagagaca attctaagaa ttctctatat      240
ttagacatga agagtctgaa agttgaagac acggctatat atttctgtgc gaaagatggg      300
gaggaacaca aggtaccaca attgcattcc tggagcggac gaaacttata tcactacact      360
ggttttgacg tctggggccc agggaccacg gtcaccgtct cgagc                      405
```

<210> 531
<211> 484
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 531

```
Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Val Leu Leu Arg Gly
1               5                  10                  15

Val His Cys Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
            20                  25                  30

Pro Gly Lys Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Thr Ser Gly Phe Ile Phe
        35                  40                  45

Asn Glu Tyr Pro Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro
    50                  55                  60

Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Asp Tyr Ala
65                  70                  75                  80

Gly Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
                85                  90                  95

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

Tyr Phe Cys Ala Lys Asp Gly Glu Glu His Lys Val Pro Gln Leu His
        115                 120                 125

Ser Trp Ser Gly Arg Asn Leu Tyr His Tyr Thr Gly Phe Asp Val Trp
    130                 135                 140

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
            180                 185                 190

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
        195                 200                 205

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
    210                 215                 220

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
225                 230                 235                 240
```

```
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
                245                 250                 255

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
        275                 280                 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385                 390                 395                 400

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys
```

<210> 532
<211> 135
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 532

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

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

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

Ala Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Asp Tyr Ala Gly Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Lys Asp Gly Glu Glu His Lys Val Pro Gln Leu His Ser Trp Ser
            100                 105                 110

Gly Arg Asn Leu Tyr His Tyr Thr Gly Phe Asp Val Trp Gly Pro Gly
        115                 120                 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 533
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 533

```
Glu Tyr Pro Met Tyr
1               5
```

<210> 534
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 534

```
Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Asp Tyr Ala Gly Ser Val Arg
1               5                   10                  15

Gly
```

<210> 535
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 535

```
Asp Gly Glu Glu His Lys Val Pro Gln Leu His Ser Trp Ser Gly Arg
1               5                   10                  15

Asn Leu Tyr His Tyr Thr Gly Phe Asp Val
            20                  25
```

<210> 536
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 536

```
Gly Phe Ile Phe Asn Glu
1               5
```

<210> 537
<211> 720
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 537

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct ggatacctga acttgctgca 60

gacattgtga tgacccagtc tcctgtctct ctgtccgtca ccctcggaca gccggcctcc 120

atgtcctgca agtccagtca gagtgtccga cagagtgatg gcaagacttt cttatattgg 180

tatcgacaga agccaggcca gtctccacaa ctgttaatat atgagggttc gagtcgattc 240

tctggagtgt cagataggat ctctggcagc gggtcaggga cagacttcac actgaggatc 300

agtcgagtgg aggctgagga tgctggcgtt tacttctgct tgcaaactaa agacttcccc 360

ctcacttttg gcggagggac cagggtggat ctcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 540

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 720

<210> 538
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 538

gacattgtga tgacccagtc tcctgtctct ctgtccgtca ccctcggaca gccggcctcc 60

atgtcctgca agtccagtca gagtgtccga cagagtgatg gcaagacttt cttatattgg 120

tatcgacaga agccaggcca gtctccacaa ctgttaatat atgagggttc gagtcgattc 180

tctggagtgt cagataggat ctctggcagc gggtcaggga cagacttcac actgaggatc 240

agtcgagtgg aggctgagga tgctggcgtt tacttctgct tgcaaactaa agacttcccc 300

ctcacttttg gcggagggac cagggtggat ctcaaa 336

<210> 539
<211> 239
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 539

```
Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Ile Pro
1               5                  10                  15

Glu Leu Ala Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Val Ser Leu Ser
            20                  25                  30

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

Val Arg Gln Ser Asp Gly Lys Thr Phe Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Lys
    50                  55                  60

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

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

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

Cys Leu Gln Thr Lys Asp Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 540
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 540

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

1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Arg Gln Ser
            20                  25                  30

Asp Gly Lys Thr Phe Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

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

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

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

Lys Asp Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Val Asp Leu Lys
            100                 105                 110
```

<210> 541
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 541

```
Lys Ser Ser Gln Ser Val Arg Gln Ser Asp Gly Lys Thr Phe Leu Tyr
1               5                   10                  15
```

<210> 542
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 542

Glu Gly Ser Ser Arg Phe Ser
1 5

<210> 543
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 543

Leu Gln Thr Lys Asp Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 544
<211> 1455
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 544

```
atggaattgg ggctgagctg ggttttcctc gtcgttctcc taagaggtgt ccactgtcag      60
gtgcatctgg tggagtcggg gggaggcgtt gtccaacctg gaaagtccct aagactctcc     120
tgtgaaacct ctggcttcat cttcaatcaa tatcccatgt attgggtccg ccaggctcca     180
ggcaagggac cggagtgggt ggccgccatc tccgctgatg cctggcatgt ggactaccca     240
ggctccgtgc ggggccgatt taccgtctcc agagacaatt ccaagagttc tctatattta     300
gacatgaaga gtctgaaagt tgaagacacg gctatatatt tctgtgcgaa agatggggag     360
gaacacaagg taccacaatt gcattcctgg agcggacgaa acttatatca ctacactggt     420
tttgacgtct ggggcccagg gaccacggtc accgtctcga gcgcctccac caagggccca     480
tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc     540
tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg     600
accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc     660
agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat     720
cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact     780
cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc     840
cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg     900
gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag     960
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc    1020
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc    1080
tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc    1140
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc    1200
agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc    1260
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc    1320
ttcttcctct atagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc    1380
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg    1440

tctccgggta aatga                                                     1455
```

<210> 545
<211> 405
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 545

caggtgcatc tggtggagtc gggggggaggc gttgtccaac ctggaaagtc cctaagactc 60

tcctgtgaaa cctctggctt catcttcaat caatatccca tgtattgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gaccggagtg ggtggccgcc atctccgctg atgcctggca tgtggactac 180

ccaggctccg tgcggggccg atttaccgtc tccagagaca attccaagag ttctctatat 240

ttagacatga agagtctgaa agttgaagac acggctatat atttctgtgc gaaagatggg 300

gaggaacaca aggtaccaca attgcattcc tggagcggac gaaacttata tcactacact 360

ggttttgacg tctggggccc agggaccacg gtcaccgtct cgagc 405

<210> 546
<211> 484
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 546

Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Val Leu Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val His Cys Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Lys Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Thr Ser Gly Phe Ile Phe
35 40 45

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

Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Asp Tyr Pro
65 70 75 80

Gly Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser
85 90 95

```
Ser Leu Tyr Leu Asp Met Lys Ser Leu Lys Val Glu Asp Thr Ala Ile
            100                 105                 110

Tyr Phe Cys Ala Lys Asp Gly Glu Glu His Lys Val Pro Gln Leu His
        115                 120                 125

Ser Trp Ser Gly Arg Asn Leu Tyr His Tyr Thr Gly Phe Asp Val Trp
    130                 135                 140

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
            180                 185                 190

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
        195                 200                 205

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
    210                 215                 220

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
225                 230                 235                 240

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
                245                 250                 255

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
        275                 280                 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350
```

```
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385                 390                 395                 400

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys
```

<210> 547
<211> 135
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 547

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Thr Ser Gly Phe Ile Phe Asn Gln Tyr
            20                  25                  30

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

Ala Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Asp Tyr Pro Gly Ser Val
    50                  55                  60
```

```
Arg Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Lys Asp Gly Glu Glu His Lys Val Pro Gln Leu His Ser Trp Ser
            100                 105                 110

Gly Arg Asn Leu Tyr His Tyr Thr Gly Phe Asp Val Trp Gly Pro Gly
        115                 120                 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 548
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 548

```
Gln Tyr Pro Met Tyr
1               5
```

<210> 549
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 549

```
Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Asp Tyr Pro Gly Ser Val Arg
1               5                   10                  15

Gly
```

<210> 550
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 550

Gly Phe Ile Phe Asn Gln

1 5

<210> 551
<211> 720
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 551

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct ggatacctga acttgctgca 60

gacattgtga tgacccagtc tcctgtctct ctgtccgtca ccctcggaca gccggcctcc 120

atgtcctgca agtccagtca gactgtccga cagagtgatg gcaagacttt cttatattgg 180

tatcgacaga aggcaggcca gtctccacaa ctgttaatat atgagggttc gaatcgattc 240

tctggagtgt cagataggat ctctggcagc gggtcgggga cagatttcac actgagaatc 300

agtcgagtgg aggctgagga tgttggcgtt tatttctgcc tgcaaactaa agacttcccc 360

ctcacttttg gcggagggac cagggtggat atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 540

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 720

<210> 552
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 552

gacattgtga tgacccagtc tcctgtctct ctgtccgtca ccctcggaca gccggcctcc 60

atgtcctgca agtccagtca gactgtccga cagagtgatg gcaagacttt cttatattgg 120

tatcgacaga aggcaggcca gtctccacaa ctgttaatat atgagggttc gaatcgattc 180

tctggagtgt cagataggat ctctggcagc gggtcgggga cagatttcac actgagaatc 240

agtcgagtgg aggctgagga tgttggcgtt tatttctgcc tgcaaactaa agacttcccc 300

ctcacttttg gcggagggac cagggtggat atcaaa 336

<210> 553

<211> 239
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 553

```
Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Ile Pro
1               5                  10                  15

Glu Leu Ala Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Val Ser Leu Ser
            20                  25                  30

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

Val Arg Gln Ser Asp Gly Lys Thr Phe Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Lys
    50                  55                  60

Ala Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Gly Ser Asn Arg Phe
65                  70                  75                  80

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

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

Cys Leu Gln Thr Lys Asp Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 554

<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 554

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

Gln Pro Ala Ser Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Arg Gln Ser
            20                  25                  30

Asp Gly Lys Thr Phe Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Lys Ala Gly Gln Ser
        35                  40                  45

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

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

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

Lys Asp Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Val Asp Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 555
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 555

```
Lys Ser Ser Gln Thr Val Arg Gln Ser Asp Gly Lys Thr Phe Leu Tyr
1               5                  10                  15
```

<210> 556
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 556

Glu Gly Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 557
<211> 1455
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 557

atggaattgg ggctgagctg ggttttcctc gtcgctctcc taagaggtgt ccactgtgaa 60

gtgcatctgg tggagtcggg gggaggcgtg gtccaacctg gaaagtccct cagactctcc 120

tgtgtaactt ctggcttcat cttcaaacaa tatcctatgt attggatccg ccaggctcca 180

ggcaaggggc tggagtgggt ggccgccatc tccgctgatg cctggcatgt ggactacgca 240

ggctccgtgc ggggccgatt taccgtctcc agagacaact ccaagaattc tctatattta 300

gacatgaaca gtctgacagt tgaagacacg gctatatatt tctgtgcgaa agatggggaa 360

gaacacgaag taccacagtt gcactcctgg agcggacgaa atttatatca ctacactggt 420

gtggacatct ggggcccagg gaccacggtc accgtctcga gcgcctccac caagggccca 480

tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc 540

tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg 600

accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc 660

agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat 720

cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact 780

cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc 840

cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg 900

gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 960

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1020

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1080

tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1140

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1200

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1260

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1320

ttcttcctct atagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1380

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1440

tctccgggta aatga 1455

<210> 558
<211> 405
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de Arti Secuencia ficticia: Polinucleótido sintético

<400> 558

gaagtgcatc tggtggagtc ggggggaggc gtggtccaac ctggaaagtc cctcagactc 60

tcctgtgtaa cttctggctt catcttcaaa caatatccta tgtattggat ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggccgcc atctccgctg atgcctggca tgtggactac 180

gcaggctccg tgcggggccg atttaccgtc tccagagaca actccaagaa ttctctatat 240

ttagacatga acagtctgac agttgaagac acggctatat atttctgtgc gaaagatggg 300

gaagaacacg aagtaccaca gttgcactcc tggagcggac gaaatttata tcactacact 360

ggtgtggaca tctggggccc agggaccacg gtcaccgtct cgagc 405

<210> 559
<211> 484
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 559

Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val His Cys Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Lys Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Thr Ser Gly Phe Ile Phe
35 40 45

Lys Gln Tyr Pro Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Asp Tyr Ala
65 70 75 80

Gly Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

```
Ser Leu Tyr Leu Asp Met Asn Ser Leu Thr Val Glu Asp Thr Ala Ile
            100                 105                 110

Tyr Phe Cys Ala Lys Asp Gly Glu Glu His Glu Val Pro Gln Leu His
        115                 120                 125

Ser Trp Ser Gly Arg Asn Leu Tyr His Tyr Thr Gly Val Asp Ile Trp
    130                 135                 140

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
            180                 185                 190

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
        195                 200                 205

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
    210                 215                 220

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
225                 230                 235                 240

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
                245                 250                 255

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
        275                 280                 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
```

```
                340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385                 390                 395                 400

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys
```

<210> 560
<211> 135
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 560

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Thr Ser Gly Phe Ile Phe Lys Gln Tyr
            20                  25                  30

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

Ala Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Asp Tyr Ala Gly Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Lys Asp Gly Glu Glu His Glu Val Pro Gln Leu His Ser Trp Ser
            100                 105                 110

Gly Arg Asn Leu Tyr His Tyr Thr Gly Val Asp Ile Trp Gly Pro Gly
        115                 120                 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
    130                 135
```

<210> 561
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 561

```
Asp Gly Glu Glu His Glu Val Pro Gln Leu His Ser Trp Ser Gly Arg
1               5                   10                  15

Asn Leu Tyr His Tyr Thr Gly Val Asp Ile
            20                  25
```

<210> 562
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 562

Gly Phe Ile Phe Lys Gln
1 5

<210> 563
<211> 720
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 563

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct ggatacctga acttactgca 60

gacattgtga tgacccagac tcctgtctct ctgtccgtca ccctcggaca gccggcctcc 120

atgtcctgta agtccagtca gagcctccga caaagtgatg gcaagacttt cttgtattgg 180

tatcgacaga aggcaggcca gtctccacaa ctcctaatat ctgaggcttc gaatcgattc 240

tctggagtgt cagataggtt ctctggcagc ggttcaggga cagacttcac actgaaaatc 300

agtcgggtgg aggctgagga tgttggcatt tatttctgca tgcaaactaa agacttcccc 360

ctcacttttg gcggagggac caaggtggat ctcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 540

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 720

<210> 564
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 564

gacattgtga tgacccagac tcctgtctct ctgtccgtca ccctcggaca gccggcctcc 60

atgtcctgta agtccagtca gagcctccga caaagtgatg gcaagacttt cttgtattgg 120

tatcgacaga aggcaggcca gtctccacaa ctcctaatat ctgaggcttc gaatcgattc 180

tctggagtgt cagataggtt ctctggcagc ggttcaggga cagacttcac actgaaaatc 240

agtcgggtgg aggctgagga tgttggcatt tatttctgca tgcaaactaa agacttcccc 300

ctcacttttg gcggagggac caaggtggat ctcaaa 336

<210> 565
<211> 239
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 565

```
Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Ile Pro
1               5                  10                  15
```

```
Glu Leu Thr Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser
            20                  25                  30

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

Leu Arg Gln Ser Asp Gly Lys Thr Phe Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Lys
    50                  55                  60

Ala Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Ser Glu Ala Ser Asn Arg Phe
65                  70                  75                  80

Ser Gly Val Ser 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 Ile Tyr Phe
            100                 105                 110

Cys Met Gln Thr Lys Asp Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 566
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 566

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

Gln Pro Ala Ser Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Arg Gln Ser
            20                  25                  30

Asp Gly Lys Thr Phe Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Lys Ala Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Ser Glu Ala Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Ser
    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 Ile Tyr Phe Cys Met Gln Thr
                85                  90                  95

Lys Asp Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Leu Lys
            100                 105                 110
```

<210> 567
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 567

```
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Arg Gln Ser Asp Gly Lys Thr Phe Leu Tyr
1               5                  10                  15
```

<210> 568
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 568

```
Glu Ala Ser Asn Arg Phe Ser
1               5
```

<210> 569
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 569

Met Gln Thr Lys Asp Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 570
<211> 1455
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 570

atggaattgg ggctgagctg ggttttcctc gtcgctctcc taagaggtgt ccactgtgag 60

gtgcgtctga tggagtcggg gggaggcgtg gtccagcctg ggaagtccct cagactctcc 120

tgtgtaacct ctggcttcat cttcaaaaaa tatcctatgt actggatccg ccaggctcca 180

ggcaaggggc tggagtgggt ggccgccatc tccgctgatg cctggcatgt ggactaccca 240

ggctccgtgc ggggccgatt taccgtctca agagacaact ccaagaattc tctatattta 300

gacatgaata gtctgacagt agaagacacg gctatatatt tttgtgcgaa agatggggag 360

gaacacgaag tcccacaact gcactcctgg agcggacgaa atttatatca ctacactggt 420

gtagacgtct ggggcccagg gaccacggtc accgtctcga gcgcctccac caagggccca 480

tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc 540

tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg 600

accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc 660

agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat 720

cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact 780

cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc 840

cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg 900

gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 960

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1020

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1080

tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1140

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1200

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1260

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1320

ttcttcctct atagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1380

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1440

tctccgggta aatga 1455

<210> 571
<211> 405
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 571

gaggtgcgtc tgatggagtc gggggggaggc gtggtccagc ctgggaagtc cctcagactc 60

tcctgtgtaa cctctggctt catcttcaaa aaatatccta tgtactggat ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggccgcc atctccgctg atgcctggca tgtggactac 180

ccaggctccg tgcggggccg atttaccgtc tcaagagaca actccaagaa ttctctatat 240

ttagacatga atagtctgac agtagaagac acggctatat atttttgtgc gaaagatggg 300

gaggaacacg aagtcccaca actgcactcc tggagcggac gaaatttata tcactacact 360

ggtgtagacg tctggggccc agggaccacg gtcaccgtct cgagc 405

<210> 572
<211> 484
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 572

Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val His Cys Glu Val Arg Leu Met Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Lys Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Thr Ser Gly Phe Ile Phe
35 40 45

Lys Lys Tyr Pro Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Asp Tyr Pro
65 70 75 80

```
Gly Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
                85                  90                  95

Ser Leu Tyr Leu Asp Met Asn Ser Leu Thr Val Glu Asp Thr Ala Ile
            100                 105                 110

Tyr Phe Cys Ala Lys Asp Gly Glu Glu His Glu Val Pro Gln Leu His
        115                 120                 125

Ser Trp Ser Gly Arg Asn Leu Tyr His Tyr Thr Gly Val Asp Val Trp
    130                 135                 140

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
            180                 185                 190

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
        195                 200                 205

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
    210                 215                 220

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
225                 230                 235                 240

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
                245                 250                 255

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
        275                 280                 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335
```

```
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
    370                 375                 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
385                 390                 395                 400

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
            420                 425                 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
        435                 440                 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
    450                 455                 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Gly Lys
```

<210> 573
<211> 135
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 573

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Thr Ser Gly Phe Ile Phe Lys Lys Tyr
            20                  25                  30

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

 Ala Ala Ile Ser Ala Asp Ala Trp His Val Asp Tyr Pro Gly Ser Val
     50                  55                  60

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

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

 Ala Lys Asp Gly Glu Glu His Glu Val Pro Gln Leu His Ser Trp Ser
             100                 105                 110

 Gly Arg Asn Leu Tyr His Tyr Thr Gly Val Asp Val Trp Gly Pro Gly
         115                 120                 125

 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
     130                 135
```

<210> 574
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223>Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 574

```
 Asp Gly Glu Glu His Glu Val Pro Gln Leu His Ser Trp Ser Gly Arg
 1               5                  10                  15

 Asn Leu Tyr His Tyr Thr Gly Val Asp Val
             20                  25
```

210> 575
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 575

Gly Phe Ile Phe Lys Lys
1 5

<210> 576
<211> 720
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 576

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct ggatacctga agtgactgca 60

gacattgtga tgacccagac tcctgtctct gtgtccgtca ccctcggaca gccggcctcc 120

atgtcctgca agtccagtca gagcgtccga caaagtgatg gcaagacttt tttatattgg 180

tatcgacaga aggcaggcca gtctccacaa ctcttaatat atgaggcttc gaagcgattc 240

tctggagtgt cagataggtt ctctggcagc gggtcaggga cagacttcac actgaaaatc 300

agtcgggtgg gggctgagga tgttggcgtt tatttctgca tgcaaactaa agacttcccc 360

cttacttttg gcggagggac caaggtggat ctcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 540

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 720

<210> 577
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 577

```
gacattgtga tgacccagac tcctgtctct gtgtccgtca ccctcggaca gccggcctcc      60

atgtcctgca agtccagtca gagcgtccga caaagtgatg gcaagacttt tttatattgg     120

tatcgacaga aggcaggcca gtctccacaa ctcttaatat atgaggcttc gaagcgattc     180

tctggagtgt cagataggtt ctctggcagc gggtcaggga cagacttcac actgaaaatc     240

agtcgggtgg gggctgagga tgttggcgtt tatttctgca tgcaaactaa agacttcccc     300

cttacttttg gcggagggac caaggtggat ctcaaa                               336
```

<210> 578
<211> 239
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 578

```
Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Ile Pro
1               5                  10                  15

Glu Val Thr Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Val Ser
            20                  25                  30

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

Val Arg Gln Ser Asp Gly Lys Thr Phe Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Lys
    50                  55                  60

Ala Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Lys Arg Phe
65                  70                  75                  80

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

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

Cys Met Gln Thr Lys Asp Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 579

<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 579

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

Gln Pro Ala Ser Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Arg Gln Ser
            20                  25                  30

Asp Gly Lys Thr Phe Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Lys Ala Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Lys Arg Phe Ser Gly Val Ser
    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 Gly Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Thr
                85                  90                  95

Lys Asp Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Leu Lys
            100                 105                 110
```

<210> 580
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 580

```
Glu Ala Ser Lys Arg Phe Ser
1               5
```

<210> 581
<211> 693
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 581

atggcctggg ctctgctcct cctcaccctc ctcactcagg gcacaggggc ctgggcccag 60

tctgccctga ctcagcctcc ctccgcgtcc gggtctcctg gacagtcaat caccatctcc 120

tgcactggaa atatcaataa ctttgtctcc tggtaccaac aacaccctgg caaggccccc 180

aaactcgtca tttatggggt caataagcgc ccctcaggtg tccctgatcg tttttctggc 240

tccaagtctg gcaacgcggc ctccctgacc gtctctggac tccagactga cgatgaggct 300

gtctattact gcggctcact tgcaggcaac tgggatgtgg ttttcggcgg agggaccaag 360

ttgactgtcc tgggtcagcc catggctgcc ccctcggtca ctctgttccc gccctcctct 420

gaggagcttc aagccaacaa ggccacactg gtgtgtctca taagtgactt ctacccggga 480

gccgtgacag tggcctggaa ggcagatagc agccccgtca aggcgggagt ggagaccacc 540

acaccctcca aacaaagcaa caacaagtac gcggccagca gctacctgag cctgacgcct 600

gagcagtgga agtcccacaa aagctacagc tgccaggtca cgcatgaagg gagcaccgtg 660

gagaagacag tggcccctac agaatgttca tag 693

<210> 582
<211> 315
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 582

cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc aatcaccatc 60

tcctgcactg gaaatatcaa taactttgtc tcctggtacc aacaacaccc tggcaaggcc 120

cccaaactcg tcatttatgg ggtcaataag cgcccctcag gtgtccctga tcgtttttct 180

ggctccaagt ctggcaacgc ggcctccctg accgtctctg gactccagac tgacgatgag 240

gctgtctatt actgcggctc acttgcaggc aactgggatg tggttttcgg cggagggacc 300

aagttgactg tcctg 315

<210> 583
<211> 230
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 583

```
Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly
1               5                  10                  15

Ala Trp Ala Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser
            20                  25                  30

Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Ile Asn Asn Phe
        35                  40                  45

Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Val Ile
    50                  55                  60

Tyr Gly Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
65                  70                  75                  80

Ser Lys Ser Gly Asn Ala Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Thr
                85                  90                  95

Asp Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser Leu Ala Gly Asn Trp Asp
            100                 105                 110

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Met
        115                 120                 125

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
    130                 135                 140

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
145                 150                 155                 160

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
                165                 170                 175

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
            180                 185                 190

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser
        195                 200                 205

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225                 230
```

<210> 584
<211> 105
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 584

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Ile Asn Asn Phe Val Ser Trp
            20                  25                  30

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

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

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

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

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 585
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 585
actatggact ggatttggag gatc 24

<210> 586
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 586

aacatgaaac acctgtggtt cttcct 26

<210> 587
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 587
ggaagtagtc cttgaccagg cagc 24

<210> 588
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400>
588 atgaggctcc ctgctcagct 20

<210> 589
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 589
ccccagctc a gcttctcttc c 21

<210> 590
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 590
ccttggatag aagttattca gc 22

<210> 591
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 591
catggcctgg gctctgct 18

<210> 592
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 592
ccatggcctg gatccctct 19

<210> 593
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 593
ccttcatgcg tgacctggca gc 22

<210> 594
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: péptido sintético

<400> 594

Glu Leu Asp Lys Trp Ala
1 5

<210> 595
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 595

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
1 5 10 15

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
20 25 30

<210> 596
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 596

Ala Arg Asp Arg Arg Ala Val Pro Ile Ala Thr Asp Asn Trp Leu Asp
1 5 10 15

Pro

<210> 597
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 597

```
Thr Arg Asp Arg Arg Val Val Pro Met Ala Thr Asp Asn Trp Leu Asp
1               5                   10                  15

Pro
```

<210> 598
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 598

```
Ala Ala Gly Ala Val Gly Ala Asp Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro
1               5                   10                  15
```

<210> 599
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 599

```
Val Arg Glu Ala Gly Gly Pro Asp Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr Tyr
1               5                   10                  15

Asp Phe Tyr Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
            20                  25                  30
```

<210> 600
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 600

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

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

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

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

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

Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Thr Thr Thr Thr Thr
                85                  90                  95

Phe Val Phe Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
```

<210> 601
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 601

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

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

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

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

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

His Ile Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Thr Asp Arg
                85                  90                  95

Ser His Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
```

<210> 602
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 602

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

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

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

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

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

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

Arg Arg Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110
```

<210> 603
<211> 1445
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 603

```
atgaaacacc tgtggttctt ccttctcctg gtggcagctc ccagatgggt cctgtccaga       60

tgcagttaca ggagtcgggc cccggactgg tgaagccttc ggaaaccctg tccctcacgt      120

gcagtgtgtc tggtgcctcc ataagtgaca gttactggag ctggatccgg cggtccccag      180

ggaagggact tgagtggatt gggtatgtcc acaaaagcgg cgacacaaat tacatccccct     240

ccctcaagag tcgagtcaac ttgtcgttag acacgtccaa aaatcaggtg tccctgagcc      300

ttgtggccgc gaccgctgcg gactcgggca aatattattg cgcgagaaca ctgcacggga      360

ggagaattta tggaatcgtt gccttcaatg agtggttcac ctacttctac atggacgtct      420
```

```
ggggcaatgg gactcaggtc accgtctcct cagcctccac caagggccca tcggtcttcc      480
ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca      540
aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg      600
tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga      660
ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca      720
gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc      780
caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac      840
ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga      900
gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg      960
ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca     1020
ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag     1080
ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac     1140
aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct     1200
gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc     1260
cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct     1320
atagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg     1380
tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctccgggta     1440
aatga                                                                 1445
```

<210> 604
<211> 481
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 604

```
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1               5                  10                  15

Val Leu Ser Gln Met Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
            20                  25                  30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ala Ser Ile
        35                  40                  45

Ser Asp Ser Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Arg Ser Pro Gly Lys Gly Leu
    50                  55                  60
```

```
Glu Trp Ile Gly Tyr Val His Lys Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ile Pro
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Ser Arg Val Asn Leu Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln
                85                  90                  95

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

Tyr Cys Ala Arg Thr Leu His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala
        115                 120                 125

Phe Asn Glu Trp Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Asn Gly
    130                 135                 140

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
145                 150                 155                 160

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
                165                 170                 175

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
            180                 185                 190

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
        195                 200                 205

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
    210                 215                 220

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
225                 230                 235                 240

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
                245                 250                 255

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
            260                 265                 270

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
        275                 280                 285

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
    290                 295                 300

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
305                 310                 315                 320
```

```
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
                325                 330                 335

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
            340                 345                 350

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
        355                 360                 365

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
    370                 375                 380

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
385                 390                 395                 400

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
                405                 410                 415

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
            420                 425                 430

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
        435                 440                 445

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
    450                 455                 460

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465                 470                 475                 480

Lys
```

<210> 605
<211> 401
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 605

```
cagcgattag tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggtcgtccct gagactctcc       60

tgtgcagcgt ccggattcga cttcagtaga caaggcatgc actgggtccg ccaggctcca      120

ggccaggggc tggagtgggt ggcatttatt aaatatgatg gaagtgagaa atatcatgct      180

gactccgtat ggggccgact cagcatctcc agagacaatt ccaaggatac gctttatctc      240
```

caaatgaata gcctgagagt cgaggacacg gctacatatt tttgtgtgag agaggctggt 300

gggcccgact accgtaatgg gtacaactat tacgatttct atgatggtta ttataactac 360

cactatatgg acgtctgggg caaagggacc acggtcaccg t 401

<210> 606
<211> 404
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 606

caggaacaac tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtttag cgtctggatt cacgtttcac aaatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcactc atctcagatg acggaatgag gaaatatcat 180

tcagactcca tgtggggccg agtcaccatc tccagagaca attccaagaa cactctttat 240

ctgcaattca gcagcctgaa agtcgaagac acggctatgt tcttctgtgc gagagaggct 300

ggtgggccaa tctggcatga cgacgtcaaa tattacgatt ttaatgacgg ctactacaac 360

taccactaca tggacgtctg gggcaagggg accacggtca ccgt 404

<210> 607
<211> 404
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 607

caggaacaac tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtttag cgtctggatt cacgtttcac aaatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcactc atctcagatg acggaatgag gaaatatcat 180

tcagactcca tgtggggccg agtcaccatc tccagagaca attccaagaa cactctttat 240

ctgcaattca gcagcctgaa agtcgaagac acggctatgt tcttctgtgc gagagaggct 300

ggtgggccaa tctggcatga cgacgtcaaa tattacgatt ttaatgacgg ctactacaac 360

taccactaca tggacgtctg gggcaagggg accacggtca ccgt 404

<210> 608
<211> 404
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 608

caggaacaac tgttggagtc tgggggaggc gtggtccagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtttag cgtctggatt cacgtttcac aaatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcactc atctcagatg acggaatgag gaaatatcat 180

tcaaactcca tgtggggccg agtcaccatc tccagagaca attccaagaa cactctttat 240

ctgcaattca gcagcctgaa agtcgaagac acggctatgt tcttctgtgc gagagaggct 300

ggtgggccaa tctggcatga cgacgtcaaa tattacgatt ttaatgacgg ctactacaac 360

taccactaca tggacgtctg gggcaagggg accacggtca ccgt 404

<210> 609
<211> 404
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 609

cacgaacaac tggtggaggc cgggggaggc gtggtccagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtttag cgtctggatt cacgtttcac aaatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcactc atctcagatg acggaatgag gaaatatcat 180

tcagactcca tgtggggccg agtcaccatc tccagagaca attccaagaa cactctttat 240

ctgcaattca gcagcctgag agtcgaagac acggctatgt tcttctgtgc gagagaggcc 300

ggtgggccaa tctggcatga cgacgtcaaa tattacgatt ttaatgacgg ctactacaac 360

tatcactaca tggacgtctg gggcaagggg accaaggtca ccgt 404

<210> 610
<211> 404
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 610

caggaaaaac tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtttag cgtctggatt cacctttcac aaatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcactc atctcagatg acggaatgag gaaatatcat 180

tcagactcca tgtggggccg agtcaccatc tccagagaca attccaagaa cactttatat 240

ctgcaattca gcagcctgaa agtcgaagac acggctatgt tcttctgtgc gagagaggct 300

ggtgggccaa tctggcatga cgacgtcaaa tattacgatt ttaatgacgg ctactacaat 360

taccactaca tggacgtctg gggcaagggg accattgtca ccgt 404

<210> 611
<211> 404
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 611

caggaaaaac tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtttag cgtctggatt cacctttcac aaatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcactc atctcagatg acggaatgag gaaatatcat 180

tcagactcca tgtggggccg agtcaccatc tccagagaca attccaagaa cactctatat 240

ctgcaattca gcagcctgaa agtcgaagac acggctatgt tcttctgtgc gagagaggct 300

ggtgggccaa tctggcatga cgacgtcaaa tattacgatt ttaatgacgg ctactacaac 360

taccactaca tggacgtctg gggcaagggg accacggtca ccgt 404

<210> 612
<211> 325
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 612

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60

tcctgcaatg gaaccagcaa tgatgttggt ggctatgaat ctgtctcctg gtaccaacaa 120

catcccggca aagcccccaa agtcgtgatt tatgatgtca gtaaacggcc ctcaggggtt 180

tctaatcgct tctctggctc caagtccggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

caggctgagg acgagggtga ctattactgc aagtctctga caagcacgag acgtcgggtt 300

ttcggcactg ggaccaagct gaccg 325

<210> 613
<211> 325

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 613

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagac gatcaccatc 60

tcctgcaatg gaaccagcag tgacgttggt ggatttgact ctgtctcctg gtaccaacaa 120

tccccaggga aagcccccaa agtcatggtt tttgatgtca gtcatcggcc ctcaggtatc 180

tctaatcgct tctctggctc caagtccggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

cacattgagg acgagggcga ttatttctgc tcttcactga cagacagaag ccatcgcata 300

ttcggcggcg ggaccaaggt gaccg 325

<210> 614
<211> 325
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 614

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagac gatcaccatc 60

tcctgcaatg gaaccagcag tgacgttggt ggatttgact ctgtctcctg gtatcaacaa 120

tccccaggga aagcccccaa agtcatggtt tttgatgtca gtcatcggcc ctcaggtatc 180

tctaatcgct tctctggctc caagtccggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

cacattgagg acgagggcga ttatttctgc tcttcactga cagacagaag ccatcgcata 300

ttcggcggcg ggaccaaggt gaccg 325

<210> 615
<211> 325>
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 615

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagac gatcaccatc 60

tcctgcaatg gaaccagccg tgacgttggt ggatttgact ctgtctcctg gtatcaacaa 120

tccccaggga aagcccccaa agtcatggtt tttgatgtca gtcatcggcc ctcaggtatg 180

tctaatcgct tctctggctc caagtccggc aacacggcct ccctgaccat ttctgggctc 240

cacattgagg acgagggcga ttatttctgc tcttcattga cagacagaag ccatcgcata 300

ttcggcggcg ggaccaagct gaccg 325

<210> 616
<211> 325
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 616

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagac gatcaccatc 60

tcctgcaatg gaaccagaag tgacgttggt ggatttgact ctgtctcctg gtaccaacaa 120

tccccaggga gagcccccaa agtcatggtt tttgatgtca gtcatcggcc ctcaggtatc 180

tctaatcgct tctctggctc caagtccggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

cacattgagg acgagggcga ttatttctgc tcttcactga cagacagaag ccatcgcata 300

ttcggcggcg ggaccaagct gaccg 325

<210> 617
<211> 325
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 617

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagac gatcaccatc 60

tcctgcaatg gaaccagcag tgacgttggt ggatttgact ctgtctcctg gtatcaacaa 120

tccccaggga aagcccccaa agtcatggtt tttgatgtca gtcatcggcc ctcaggtatc 180

tctaatcgct tctctggctc caagtccggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

cacattgagg acgagggcga ttatttctgc tcttcactga cagacagaag ccatcgcata 300

ttcggcggcg ggaccaaggt gaccg 325

<210> 618
<211> 325
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 618

```
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagac gatcaccatc       60

tcctgcaatg gaaccagaag tgacgttggt ggatttgact ctgtctcctg gtaccaacaa      120

tccccaggga aagcccccaa agtcatggtt tttgatgtca gtcatcggcc ctcaggtatc      180

tctaatcgct tctctggctc caagtccggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc      240

cacattgagg acgagggcga ttatttctgc tcttcactga cagacagaag ccatcgcata      300

ttcggcggcg ggaccaaggt gaccg                                            325
```

<210> 619
<211> 134
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 619

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

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

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

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asp Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

Lys Gly Thr Thr Val Thr
    130
```

<210> 620
<211> 134
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 620

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

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

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

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asp Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

Lys Gly Thr Ile Val Thr
    130
```

<210> 621
<211> 134
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 621

```
His Glu Gln Leu Val Glu Ala Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asp Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Phe Ser Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Met Phe Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

Lys Gly Thr Lys Val Thr
    130
```

<210> 622
<211> 134
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 622

```
Gln Glu Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Leu Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Lys Tyr
            20                  25                  30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asn Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Phe Ser Ser Leu Lys Val Glu Asp Thr Ala Met Phe Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

Lys Gly Thr Thr Val Thr
    130
```

<210> 623
<211> 134
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 623

```
Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Leu Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Lys Tyr
            20                  25                  30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asp Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Phe Ser Ser Leu Lys Val Glu Asp Thr Ala Met Phe Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

Lys Gly Thr Thr Val Thr
    130
```

<210> 624
<211> 133
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 624

```
Gln Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Ser Ser
1               5                  10                  15

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Gln Gly
            20                  25                  30

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val Ala
        35                  40                  45

Phe Ile Lys Tyr Asp Gly Ser Glu Lys Tyr His Ala Asp Ser Val Trp
    50                  55                  60

Gly Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asp Thr Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val
                85                  90                  95

Arg Glu Ala Gly Gly Pro Asp Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr Tyr Asp
            100                 105                 110

Phe Tyr Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys
        115                 120                 125

Gly Thr Thr Val Thr
    130
```

<210> 625
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 625

```
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Asn Gly Thr Ser Asn Asp Val Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

Glu Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
        35                  40                  45

Val Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Leu Thr Ser Thr
                85                  90                  95

Arg Arg Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr

                    100                 105
```

<210> 626
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 626

```
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Thr Ile Thr Ile Ser Cys Asn Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Phe
            20                  25                  30

Asp Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ser Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
        35                  40                  45

Met Val Phe Asp Val Ser His Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

His Ile Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Thr Asp Arg
                85                  90                  95

Ser His Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr
            100                 105
```

<210> 627
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 627

```
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Thr Ile Thr Ile Ser Cys Asn Gly Thr Ser Arg Asp Val Gly Gly Phe
            20                  25                  30

Asp Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ser Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
        35                  40                  45
```

Met Val Phe Asp Val Ser His Arg Pro Ser Gly Met Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

His Ile Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Thr Asp Arg
85 90 95

Ser His Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
100 105

<210> 628
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 628

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ile Thr Ile Ser Cys Asn Gly Thr Arg Ser Asp Val Gly Gly Phe
20 25 30

Asp Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ser Pro Gly Arg Ala Pro Lys Val
35 40 45

Met Val Phe Asp Val Ser His Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

His Ile Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Thr Asp Arg
85 90 95

Ser His Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
100 105

<210> 629
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 629

```
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Thr Ile Thr Ile Ser Cys Asn Gly Thr Arg Ser Asp Val Gly Gly Phe
            20                  25                  30

Asp Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ser Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
        35                  40                  45

Met Val Phe Asp Val Ser His Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

His Ile Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Thr Asp Arg
                85                  90                  95

Ser His Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr
            100                 105
```

<210> 630
<211> 84
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: oligonucleótido sintético

<400> 630

```
gaggctggtg ggccaatctg gcatgacgac gtcaaatatt acgattttaa tgacggctac       60

tacaattacc actacatgga cgtc                                              84
```

<210> 631
<211> 230
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 631

```
Met Ala Trp Thr Phe Leu Leu Leu Gly Leu Leu Ser His Cys Thr Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Thr Ser Asp Ile Ser Val Ala Pro Gly Glu Thr Ala Arg Ile
            20                  25                  30

Ser Cys Gly Glu Lys Ser Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln
        35                  40                  45

His Arg Ala Gly Gln Ala Pro Ser Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Gln Asp
    50                  55                  60

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Pro Asp Ser Pro
65                  70                  75                  80

Phe Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Thr Ser Val Glu Ala Gly Asp
                85                  90                  95

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Ile Trp Asp Ser Arg Val Pro Thr Lys
            100                 105                 110

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
        115                 120                 125

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
    130                 135                 140

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
145                 150                 155                 160

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
                165                 170                 175

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
            180                 185                 190

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser
        195                 200                 205

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
    210                 215                 220

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225                 230
```

<210> 632
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: etiqueta sintética 6xHis

<400> 632

```
His His His His His His
1               5
```

<210> 633
<211> 480
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 633

```
atggactgga tttggaggat cctcttcttg gtggcagcag ttgcaagtgc ccactcgcag       60

gtgcagctgg tgcagtctgg gccggaggtg aagaagcctg ggtcctcagt gaaggtctcc      120

tgcaaggcct ctggaaacac cttcagtaaa tatgatgtcc actgggtacg acaggccact      180

ggacaggggc ttgaatgggt gggatggatg agtcatgagg gtgataagac agaatctgca      240

cagagattta agggccgagt caccttcacg agggacactt ccgcaagcac agcctacatg      300

gaactgcgcg gcctgacatc tgacgacacg gccatctatt attgtacgag aggctcaaaa      360

catcgtttgc gagactacgt tctctacgat gactacggct taattaatta tcaagagtgg      420

aatgactacc ttgaattttt ggacgtctgg ggccatggaa ccgcggtcac cgtctcctca      480
```

<210> 634
<211> 480
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 634

atggactgga tttggaggat cctcttcttg gtggcagcag ttgcaagtgc ccactcgcag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg gcctgaggtg aagaagcctg ggtcctcagt gaaggtctcc 120

tgcaaggcct ctggaaacac cttcagtaaa tatgatgtcc actgggtacg acaggccact 180

ggacaggggc ttgaatgggt gggatggatt agtcatgagc gtgataagac agaatctgca 240

cagagattta agggccgagt caccttcacg agggacactt ccgcaaccac agcctacatg 300

gaactgcgcg gcctgacatc tgacgacacg gccatttatt attgtacgag aggctcaaaa 360

catcgcttgc gagactacgt tctctacgat gactacggct taattaatta tcaagagtgg 420

aatgactacc ttgaattttt ggacgtctgg ggccatggaa ccgcggtcac cgtctcctca 480

<210> 635
<211> 480
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 635

atggactgga tttggaggat cctcttcttg gtggcagcag ttgcaagtgc ccacgcgcag 60

gtgcagctgg agcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcagt gaaggtctcc 120

tgcaaggcct ctggaaacac cttcagtaaa tatgatgtcc actgggtacg acaggccact 180

ggacaggggc ttgaatgggt gggatggatg agtcatgagg gtgataagac agaatctgca 240

cagagattta aggggcgagt caccttcacg agggacactt ccgcaagcac agcctacatg 300

gaactgcgcg gcctgacatc tgacgacacg gccatttatt attgtacgag aggttcaaaa 360

catcgcttgc gagactacgt tctctacgat gactacggct taattaatta tcaagagtgg 420

aatgactacc ttgaattttt ggacgtctgg ggccatggaa ccgcggtcac cgtctcctca 480

<210> 636
<211> 480
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 636

atggactgga tttggaggat cctcttcttg gtggcagcag ttgcaagtgc ccactcgcag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcagt gaaggtctcc 120

tgcaaggcct ctggaaacac cttcaggaaa tatgatgtcc actgggtacg acaggccact 180

ggacaggggc ttgaatgggt gggatggatg agtcatgagg gtgataagac agaatctgca 240

cagagattta agggccgagt ctctttcacg agggacaatt ccgcaagcac agcctacatt 300

gaactgcgcg gcctgacatc tgacgacacg gccatttatt attgtaccgg aggctcaaaa 360

catcgcttgc gagactacgt tctctacgat gattacggcc taataaatca gcaagagtgg 420

aatgactacc ttgaattttt ggacgtctgg ggccatggaa ccgcggtcac cgtctcctca 480

<210> 637
<211> 396
<212> ADN
<213> A Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 637

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct gggtctctgg atccagtgcg 60

gatactgtcg tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga ggcggcctcc 120

atgtcctgtt cgtcgactca gagcctccgg catagtaatg gagccaacta tttggcttgg 180

tatcagcaca aaccggggca gtctccacga ctcctaatcc gtttaggttc tcaacgggcc 240

tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca ctcattttac actgaaaatc 300

agtagagtgg aggctgaaga tgctgcaatt tattattgca tgcaaggtct gaaccgtccc 360

tggacgttcg gcaaggggac caagttggaa atcaaa 396

<210> 638
<211> 396
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 638

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct gggtctctgg atccagtgcg 60

gatactgtcg tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga ggcggcctcc 120

atgtcctgta cgtcgactca gagcctccgt catagtaatg gagccaacta tttggcttgg 180

taccagcaca aaccagggca gtctccacga ctcctaatcc gtttaggttc tcaacgggcc 240

tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca ctcattttac actgaaaatc 300

agtcgagtgg agcctgaaga tgctgcaatt tattattgca tgcaaggtct gaaccgtccc 360

tggacgttcg gcaaggggac caagttggaa atcaaa 396

<210> 639
<211> 396
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 639

atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct gggtctctgg atccagtgcg 60

gatactgtcg tgactcagtc tccactctcc ctgtccgtca cccctggaga ggcggcctcc 120

atgtcctgta cgtcgactca gagcctccgg catagtaatg gagccaacta tttggcttgg 180

taccagcaca aaccagggca gtctccacga ctcctaatcc gtttaggttc tcaacgggcc 240

tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca ctcattttac actgaaaatc 300

agtagagtgg aggctgacga tgctgcaatt tattattgca tgcaaggtct gaaccgtccc 360

tggacgttcg gcaaggggac caagttggag atcaaa 396

<210> 640
<211> 405
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia de consenso sintética

<400> 640

caggaacaac tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtttag cgtctggatt cacatttcac aaatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcactc atctcagatg acggaagtga ggaaatatca 180

ttcagactcc atgtggggcc gagtcaccat ctccagagac aattccaaga acactcttta 240

tctgcaattc agcagcctga aagtcgaaga cacggctatg ttcttctgtg cgagagaggc 300

tggtgggcca atctggcatg acgacgtcaa atattacgat tttaatgacg gctactacaa 360

ctaccactac atggacgtct ggggcaaggg gaccacggtc accgt 405

<210> 641

<211> 325
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia de consenso sintética

<400> 641

```
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagac gatcaccatc       60

tcctgcaatg gaaccagcag tgacgttggt ggatttgact ctgtctcctg gtaccaacaa      120

tccccaggga aagcccccaa agtcatggtt tttgatgtca gtcatcggcc ctcaggtatc      180

tctaatcgct tctctggctc caagtccggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc      240

cacattgagg acgagggcga ttatttctgc tcttcactga cagacagaag ccatcgcata      300

ttcggcggcg ggaccaagst gaccg                                            325
```

<210> 642
<211> 134
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia de consenso sintética

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3). (3)
<223> Lys, Gln o Arg

<400> 642

```
Gln Glu Xaa Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
```

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Leu Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Lys Tyr
            20                  25                  30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Leu Ile Ser Asp Asp Gly Met Arg Lys Tyr His Ser Asp Ser Met
    50                  55                  60

Trp Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Phe Ser Ser Leu Lys Val Glu Asp Thr Ala Met Phe Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr Tyr
            100                 105                 110

Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val Trp Gly
        115                 120                 125

Lys Gly Thr Thr Val Thr
    130
```

<210> 643
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia de consenso sintética

<220>
<221> MOD_RES
<222> (107). (107)
<223> Leu o Val

<400> 643

```
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Thr Ile Thr Ile Ser Cys Asn Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Phe
            20                  25                  30

Asp Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ser Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
        35                  40                  45

Met Val Phe Asp Val Ser His Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

His Ile Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Thr Asp Arg
                85                  90                  95

Ser His Arg Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Xaa Thr
            100                 105
```

<210> 644
<211> 444
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia de consenso sintética

<400> 644

cagytgcagy tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acktgcastg tgtctggtgm ctccatragg ggyrscgact ggggcgakaa tgattattac 120

tggggctgga tccgscagtc cccagggaag ggrctggagt ggattgggag tttgtcatat 180

stcgcagagt cattasagsg gsggstmcac cmactacaac ccgtccctca agagtcgagt 240

caccttgtcg wtmgacacgt ccaaraatca ggtctccctg aggctkabyt ctgtgaccgc 300

cgcggacacg gccatmtact attgtgcgcg awcactdcac ggacggagaa wtcatggtrt 360

wtttgccttc aaagagtggt yccymtwccg ggctggwtcg acgtctgggg ccagggaath 420

chggtcaccg tctccwsctc ctca 444

<210> 645
<211> 147
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia de consenso sintética

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2). (2)
<223> Met, Val, Leu, Pro o Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23). (23)
<223> Ser, Asn o Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27). (27)
<223> Ala, Thr, Asp, Glu o Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30). (30)
<223> Ser, Arg, Asn, Ala o Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32). (32)
<223> Gly, Thr o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33). (33)
<223> Glu, Asp o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (36). (36)
<223> Ala, Thr, Asp, Glu o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37). (37)
<223> Cys, Gly, Lys, Asn o no presente

<220>

<221> MOD_RES
<222> (39). (39)
<223> Ser, Asn, Ala, Tyr o Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40). (40)
<223> Tyr, Phe o His

<220>
<221> MOD_RES
<222> (57). (57)
<223> Tyr, Gly, Ser o His

<220>
<221> MOD_RES
<222> (58). (58)
<223> Val, Leu o Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (60). (60)
<223> Lys, Asp, His, Tyr o Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (61). (61)
<223> Ser, Cys, Thr o Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (63). (63)
<223> Gly, Ser, Arg o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (64). (64)
<223> Tyr, Phe o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (65). (65)
<223> Tyr, Trp o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66). (66)
<223> Asn, Gly o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (67). (67)
<223> Thr, Ser o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (69). (69)
<223> Asp, Trp, Ala o Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (71). (71)
<223> Asn, Tyr, Phe, Leu o His

<220>

<221> MOD_RES
<222> (73). (73)
<223> Ser, Ile, Asn o Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (82). (82)
<223> Leu, Phe, Ile o Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (90). (90)
<223> Gln, Leu, Glu, Trp o Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (94). (94) <
223> Ser, Arg, Lys o Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (96). (96)
<223> Val, Thr, Asn, Ser o Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (97). (97)
<223> Ala, Gly, Asp, Ser, Asn o Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (105). (105)
<223> Lys, Ile, Thr o Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (111). (111)
<223> Thr, Ala, Phe, Ser o His

<220>
<221> MOD_RES
<222> (112). (112)
<223> Leu, Lys, Asp, Gly o Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (115). (115)
<223> Arg, Lys, His o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (116). (116)
<223> Arg, Asp o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (118). (118)
<223> Tyr, Phe o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (119). (119)
<223> Gly, Glu, Asp, M et o Arg

<220>

<221> MOD_RES
<222> (120). (120)
<223> Ile, Val o Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (122). (122)
<223> Ala, Val, Tyr o Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (123). (123)
<223> Phe, Leu, Tyr, Ile o Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (124). (124)
<223> Asn, Lys, Gly, His, Tyr o Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (125). (125)
<223> Glu, Asp, His o Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (137). (137)
<223> Asn, Lys, Arg, Pro o Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (139). (139)
<223> Thr, Ile o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (140). (140)
<223> Leu, Pro o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (141). (141)
<223> Thr, Val, Ile o Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (142). (142)
<223> Gln, Ser, Ala, Thr, His o Leu

<400>645

```
Gln Xaa Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Xaa Val Ser Gly Xaa Ser Ile Xaa Gly Xaa
            20                  25                  30

Xaa Trp Gly Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Xaa Xaa His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa
    50                  55                  60

Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
65                  70                  75                  80

Thr Xaa Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Xaa Val Ser Leu Xaa Leu Xaa
                85                  90                  95

Xaa Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Xaa Tyr Tyr Cys Ala Arg Xaa Xaa
            100                 105                 110

His Gly Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Val Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Phe Thr
        115                 120                 125

Tyr Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Val Thr
    130                 135                 140

Val Ser Ser
145
```

<210> 646
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia de consenso sintética

<400> 646

```
gaaattgtga tgacgcagtc tccmsmcwcc stgtctgtgt ctccaggaga gacagccacr       60

atctcctgta gggmcagwca gcattgacat tggcggtagb aarwmtgtak cctggtacca      120

acasaarccw ggccaggccc ccasrctcat catytttgat amywataacc ggccckcagg      180

trtccctgas cgrttctctg gctcccctga ctccsgttct gggacmacgg ccactctgac      240

catcaccagt gtccagkccg argatgaggc mgactattac tgcagttcay mtataggaag      300

agtggmgktc ccaccaatyg gatsttcggc ggagggacca agstgaccgt cwta            354
```

<210> 647
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia de consenso sintética

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9). (9)
<223> Ser, Thr, Pro o Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10). (10)
<223> Asp, Phe, Ser o Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11). (11)
<223> Ile, Val, Met, Ala o Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24). (24)
<223> Gly, Thr, Asn o Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25). (25)
<223> Glu, Lys, Gly o Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26). (26)
<223> Lys, Glu, Thr o Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28). (28)
<223> Leu, Ile, Asn, Thr o Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> 29). (29)
<223> Gly, Asp, Ile, Val o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30). (30)
<223> Ser, Ile, Asn, Lys o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34). (34)
<223> Arg, Asn o Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35). (35)
<223> Ala, Ser, Phe o Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37). (37)
<223> Gln, Ile, Ser o Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41). (41)
<223> His, Gln, Tyr o Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42). (42)
<223> Arg, Lys, His o Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (48). (48)
<223> Ser, Lys o Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53). (53)
<223> Asn, Gly, Glu o Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (54). (54)
<223> Asn, Val, Thr o Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (55). (55)
<223> Gln, Asn, Asp, Tyr o Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (56). (56)
<223> Asp, Lys o Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (59). (59)
<223> Ser, Ala, Pro o Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (61). (61)
<223> Ile, Val o Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (63). (63) <
223> Glu, Asp, Gly o Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (69). (69)
<223> Pro, Lys, Arg o Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (70). (70)
<223> Asp, Gly, Ser o Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (72). (72)
<223> Pro, Thr, Arg o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (82). (82)
<223> Thr, Ser o Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83). (83)
<223> Ser, Asn, Gly o Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (86). (86)
<223> Ala, Thr o Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (87). (87)
<223> Gly, Glu o Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (95). (95) <
223> His, Ser, Gly o Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (96). (96)
<223> Ile, Ser o Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (97). (97)
<223> Trp, Tyr o Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (98). (98)
<223> Asp, Val, Phe o Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (99). (99)
<223> Ser, Ala, Gly o Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (100). (100)
<223> Arg, Asn o Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (101). (101)
<223> Val, Arg, Gly, Pro o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (104). (104)
<223> Lys, Asn, Asp o no presente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (105). (105)
<223> Trp, Val o Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (106). (106)
<223> Val, Ile o Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (109). (109)
<223> Gly, Glu, Arg o Gln

<400> 647

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Xaa Xaa Xaa Ser Val Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Thr Ala Thr Ile Ser Cys Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Gly Gly
            20                  25                  30

Trp Xaa Xaa Val Xaa Trp Tyr Gln Xaa Xaa Pro Gly Gln Ala Pro Xaa
        35                  40                  45

Leu Ile Ile Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Pro Xaa Gly Xaa Pro Xaa Arg
    50                  55                  60

Phe Ser Gly Ser Xaa Xaa Ser Xaa Phe Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Xaa Xaa Val Gln Xaa Xaa Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Xaa Xaa

                85                  90                  95

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Thr Xaa Xaa Xaa Phe Gly Xaa Gly Thr Lys
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu
        115
```

<210> 648
<211> 480
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia de consenso sintética

<400> 648

```
atggactgga tttggaggat cctcttcttg gtggcagcag ttgcaagtgc ccactcgcag       60

gtgcagctgg tgcagtctgg gcctgaggtg aagaagcctg ggtcctcagt gaaggtctcc      120

tgcaaggcct ctggaaacac cttcagtaaa tatgatgtcc actgggtacg acaggccact      180

ggacaggggc ttgaatgggt gggatggatg agtcatgagg gtgataagac agaatctgca      240

cagagattta agggccgagt caccttcacg agggacactt ccgcaagcac agcctacatg      300

gaactgcgcg gcctgacatc tgacgacacg gccatttatt attgtacgag aggctcaaaa      360

catcgcttgc gagactacgt tctctacgat gactacggct taattaatta tcaagagtgg      420

aatgactacc ttgaattttt ggacgtctgg ggccatggaa ccgcggtcac cgtctcctca      480
```

<210> 649
<211> 141
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia de consenso sintética

<400> 649

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asn Thr Phe Ser Lys Tyr
            20                  25                  30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Trp Met Ser His Glu Gly Asp Lys Thr Glu Ser Ala Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Val Leu Tyr Asp Asp
            100                 105                 110

Tyr Gly Leu Ile Asn Tyr Gln Glu Trp Asn Asp Tyr Leu Glu Phe Leu
        115                 120                 125

Asp Val Trp Gly His Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140
```

<210> 650
<211> 396
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia de consenso sintética

<400> 650

```
atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct gggtctctgg atccagtgcg       60
gatactgtcg tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga ggcggcctcc      120
atgtcctgtt cgtcgactca gagcctccgg catagtaatg gagccaacta tttggcttgg      180
tatcagcaca aaccggggca gtctccacga ctcctaatcc gtttaggttc tcaacgggcc      240
tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca ctcattttac actgaaaatc      300
agtagagtgg aggctgaaga tgctgcaatt tattattgca tgcaaggtct gaaccgtccc      360
tggacgttcg gcaaggggac caagttggaa atcaaa                                 396
```

<210> 651
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: secuencia de consenso sintética

<400> 651

```
Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Ala Ala Ser Met Ser Cys Ser Ser Thr Gln Ser Leu Arg His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Ala Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Arg Leu Leu Ile Arg Leu Gly Ser Gln Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85                  90                  95

Leu Asn Arg Pro Trp Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-VIH, en donde dicho anticuerpo es PGT-134 que tiene una cadena pesada variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 435 y una cadena ligera variable que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 440.

2. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo tiene una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 434 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 439.

3. Un fragmento de unión a antígeno del anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.

4. El fragmento de unión a antígeno del anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 3, que se selecciona del grupo que consiste de los fragmentos Fab, Fab', F(ab')2, Fv, Fv de cadena sencilla, diacuerpo y dominio de anticuerpo (dAb).

5. Una molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o el fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en donde la molécula de ácido nucleico codifica preferiblemente una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO: 433 y una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO: 438 o una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO: 432 y una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO: 437.

6. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 5, que se selecciona del grupo que consiste de ADNc, ARNhn y ARNm.

7. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 5 o 6.

8. Una célula que comprende el vector de acuerdo con la reivindicación 7.

9. Un clon de células B inmortalizado que expresa el anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.

10. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la molécula de ácido nucleico como se enumera en la reivindicación 5 o 6, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, respectivamente, en donde dicha composición farmacéutica comprende preferiblemente un segundo anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno específico para un segundo epítopo.

11. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la molécula de ácido nucleico como se enumera en la reivindicación 5 o 6 para su uso en el tratamiento o reducción del efecto de una infección por VIH o una enfermedad relacionada con el VIH o para la profilaxis posterior a la exposición o para su uso en el tratamiento de un individuo contra una pluralidad de especies de VIH-1.

12. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado porque** se administra un segundo agente terapéutico, en donde, preferiblemente, dicho segundo agente terapéutico es un agente antiviral.

13. Un método para producir el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende (i) cultivar un clon de células B inmortalizado que expresa un anticuerpo como se enumera en la reivindicación 1 y (ii) aislar el anticuerpo.

FIG. 1A Árbol de cadena pesada

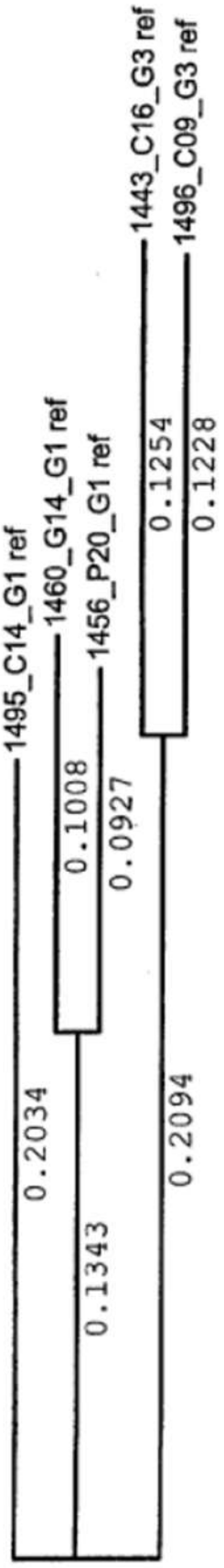


FIG. 1B Árbol de cadena ligera

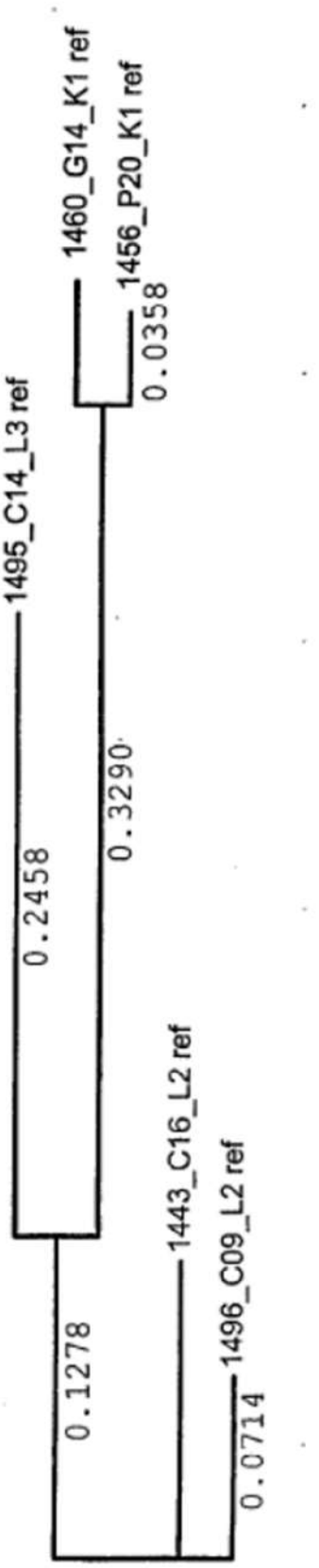


FIG. 2

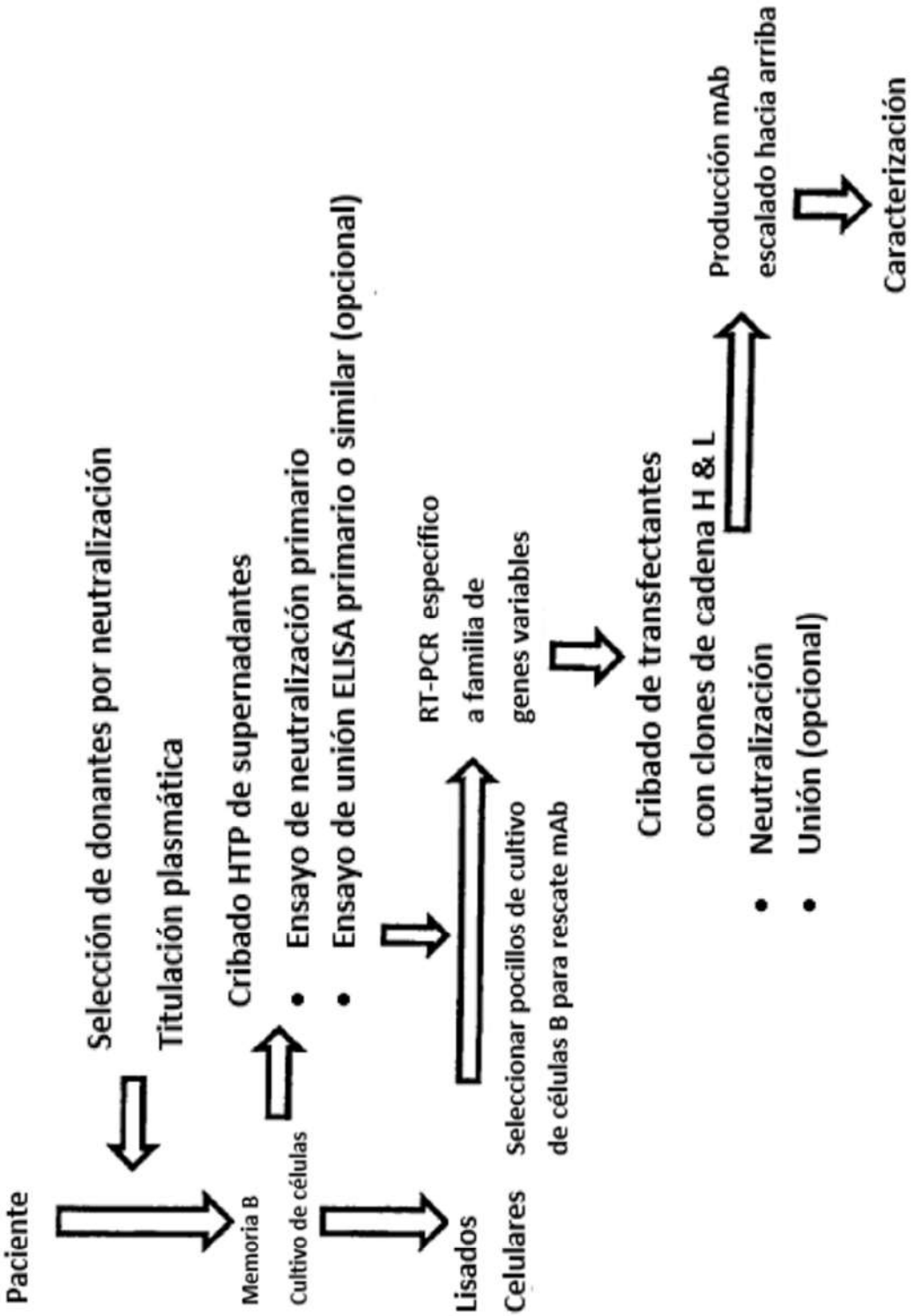
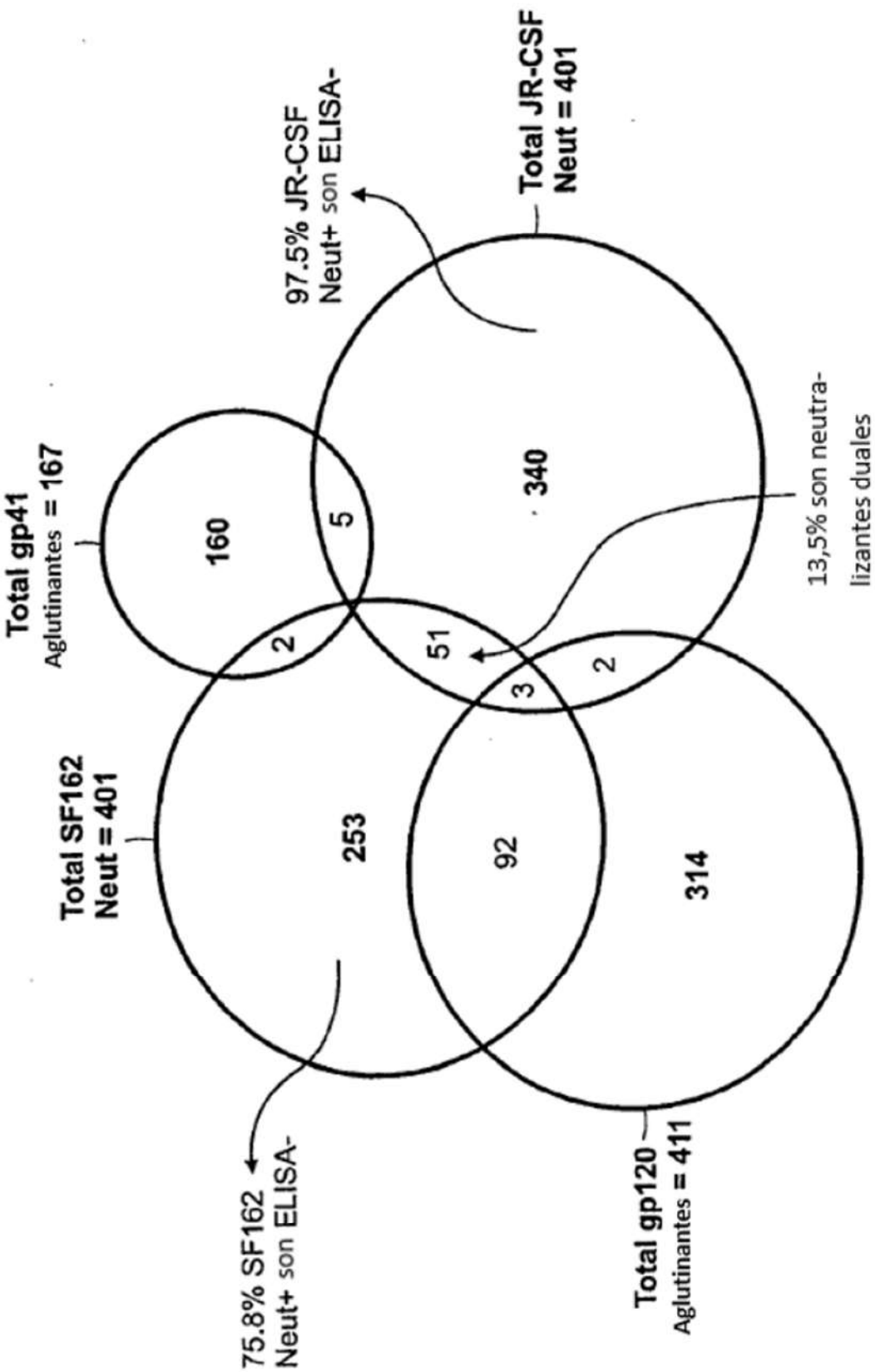

Paciente
Selección de donantes por neutralización
Titulación plasmática
Memoria B
Cribado HTP de supernadantes
Cultivo de células
• Ensayo de neutralización primario
• Ensayo de unión ELISA primario o similar (opcional)
Lisados Celulares
Seleccionar pocillos de cultivo de células B para rescate mAb
RT-PCR específico a familia de genes variables
Cribado de transfectantes con clones de cadena H & L
• Neutralización
• Unión (opcional)
Producción mAb escalado hacia arriba
Caracterización

FIG. 3A


Total gp41
Aglutinantes = 167
160
2
Total SF162
Neut = 401
253
75.8% SF162
Neut+ son ELISA-
5
97.5% JR-CSF
Neut+ son ELISA-
340
Total JR-CSF
Neut = 401
51
3
2
13,5% son neutra-
lizantes duales
92
314
Total gp120
Aglutinantes = 411

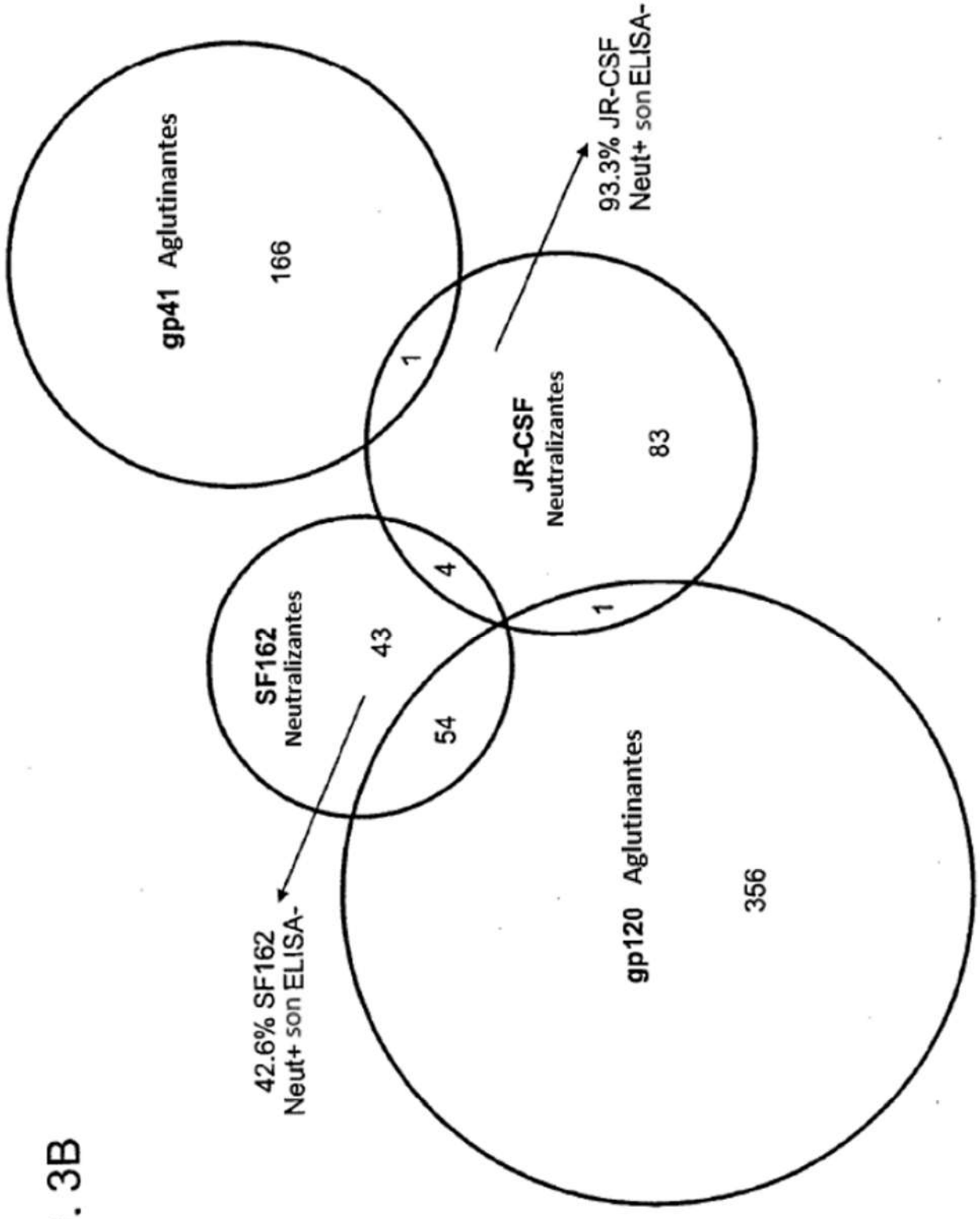

gp41 Aglutinantes
166
1
JR-CSF
Neutralizantes
83
93.3% JR-CSF
Neut+ son ELISA-
4
SF162
Neutralizantes
43
54
1
42.6% SF162
Neut+ son ELISA-
gp120 Aglutinantes
356

FIG. 3B

FIG. 4

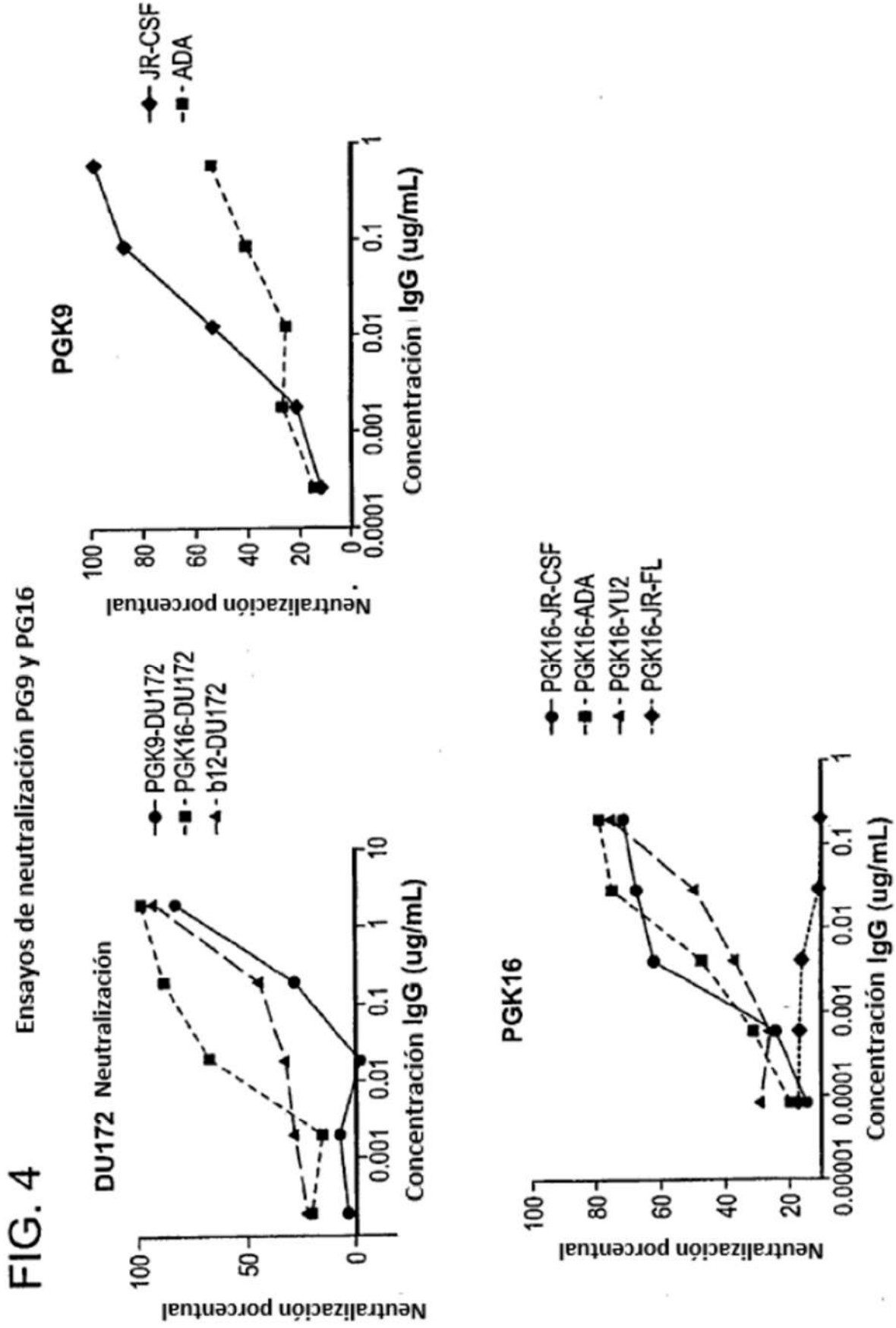
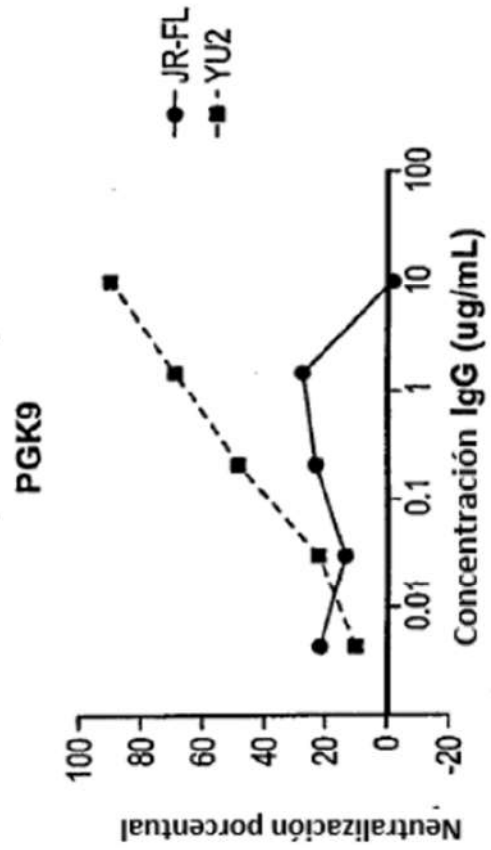

Ensayos de neutralización PG9 y PG16
DU172 Neutralización
PGK9-DU172
PGK16-DU172
b12-DU172
Neutralización porcentual
Concentración IgG (ug/mL)
PGK9
JR-CSF
ADA
PGK16
PGK16-JR-CSF
PGK16-ADA
PGK16-YU2
PGK16-JR-FL

FIG. 4 (continuado)



	Cepa viral							
	Clado B				Clado C			Clado A
	YU2	JR-FL	JR-CSF	ADA	DU172	ZM214	92RW20	
PGK9	0.4	>10	0.004	0.4	0.6	>2	0.004	
PGK16	<0.1	>10	0.002	<0.1	0.008	>2	<<.004	

FIG. 5

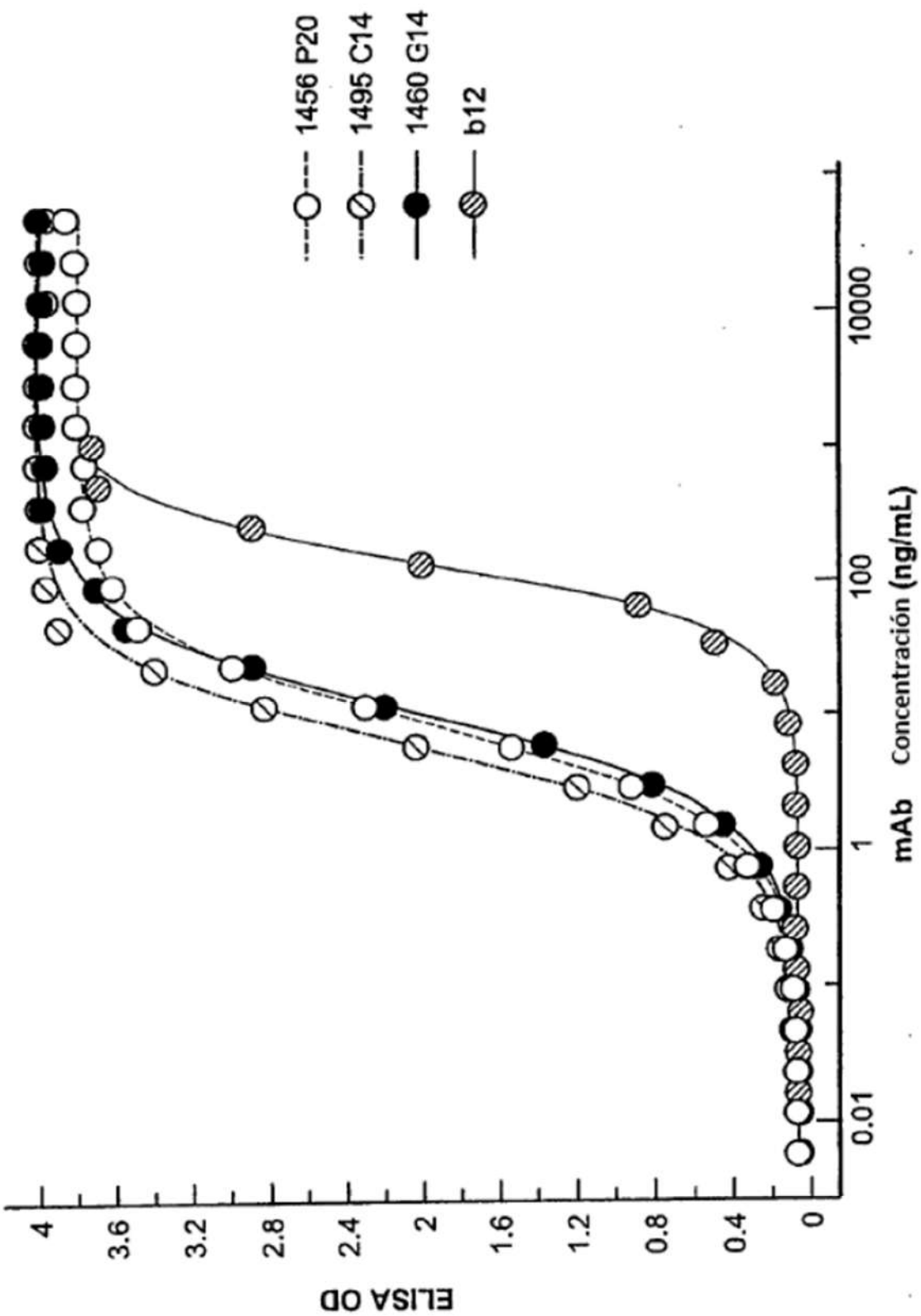

1456 P20
1495 C14
1460 G14
b12
ELISA OD
0
0.4
0.8
1.2
1.6
2
2.4
2.8
3.2
3.6
4
0.01
1
100
10000
mAb Concentración (ng/mL)

FIG. 6

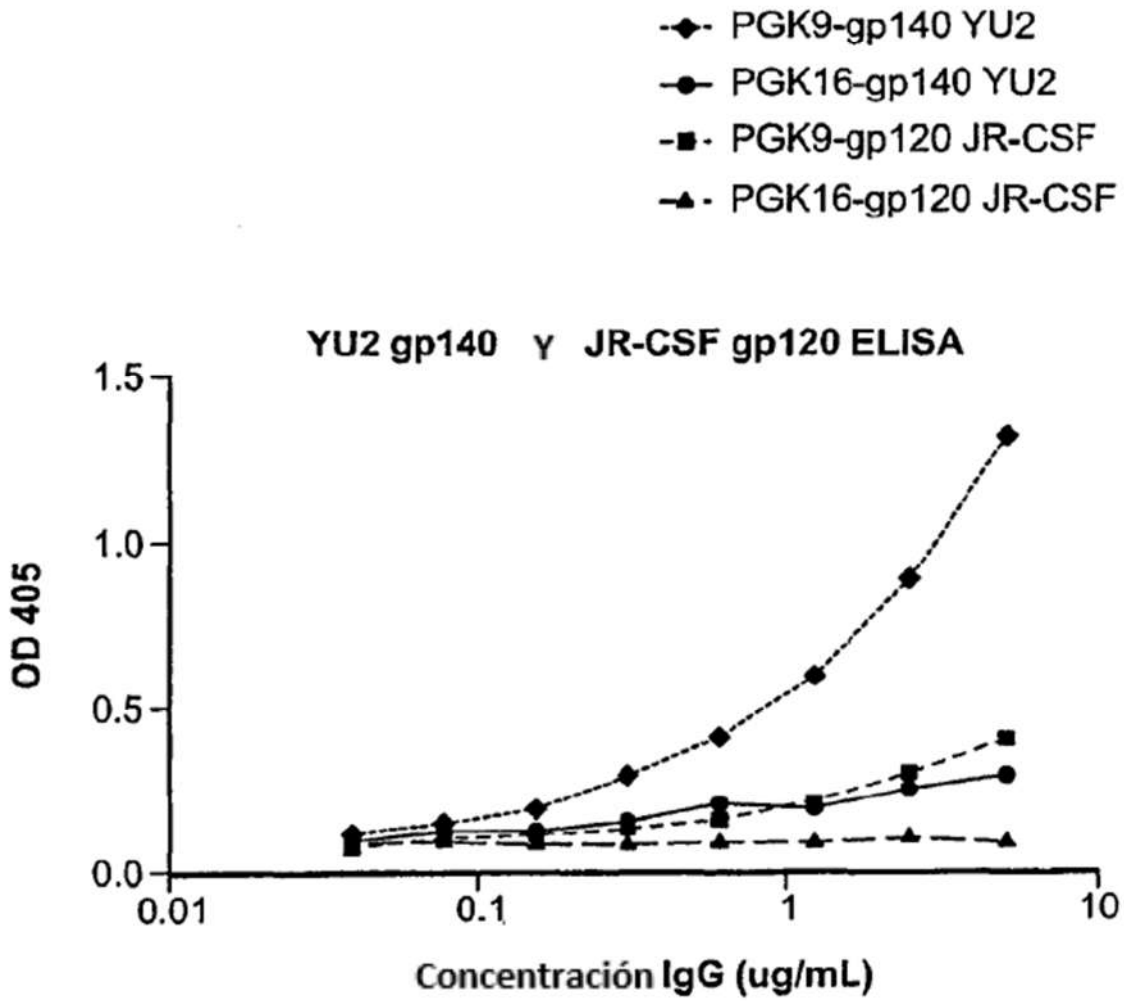

PGK9-gp140 YU2
PGK16-gp140 YU2
PGK9-gp120 JR-CSF
PGK16-gp120 JR-CSF
YU2 gp140 Y JR-CSF gp120 ELISA
OD 405
1.5
1.0
0.5
0.0
0.01
0.1
1
10
Concentración IgG (ug/mL)

FIG. 6 (continuado)

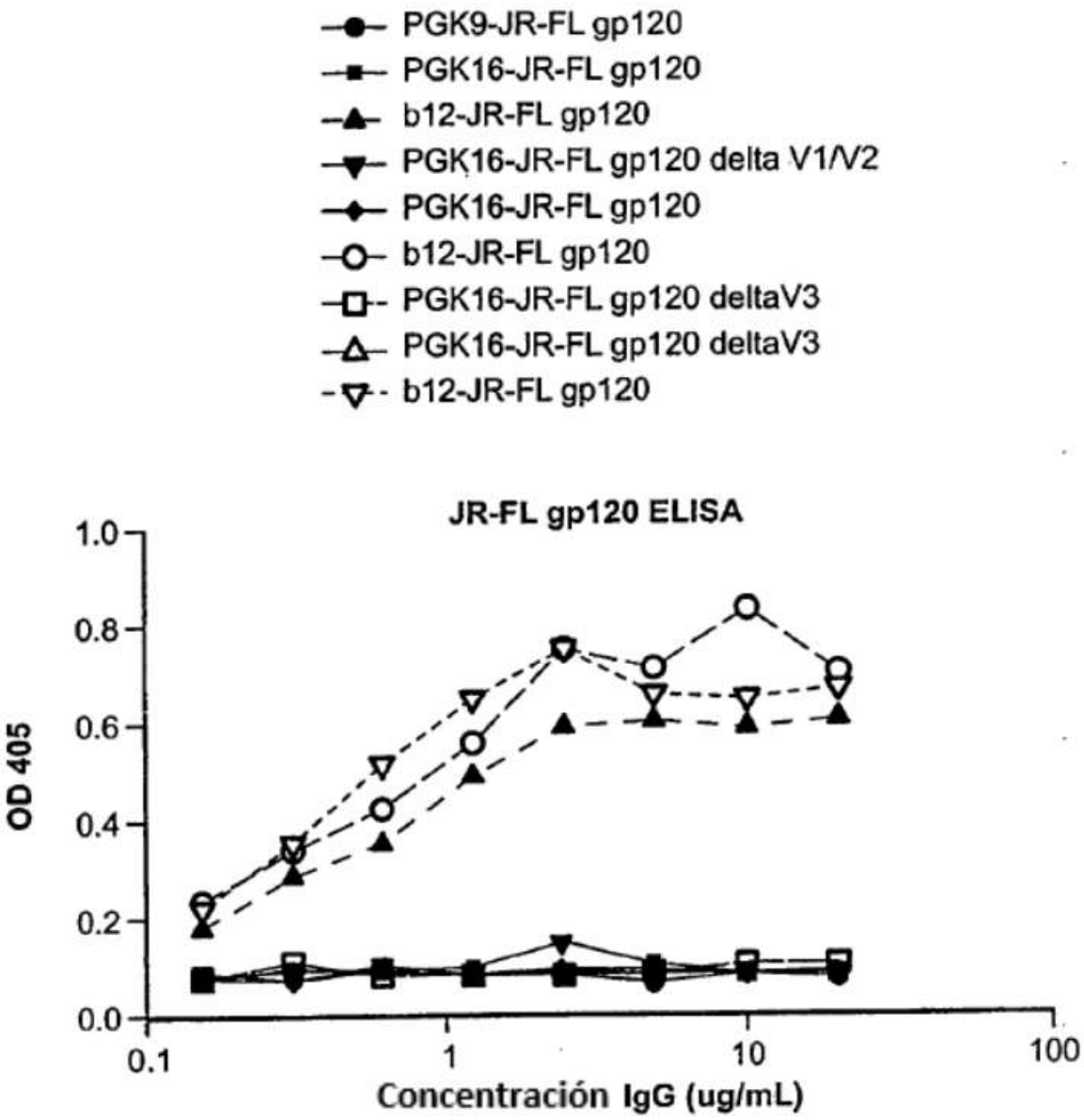
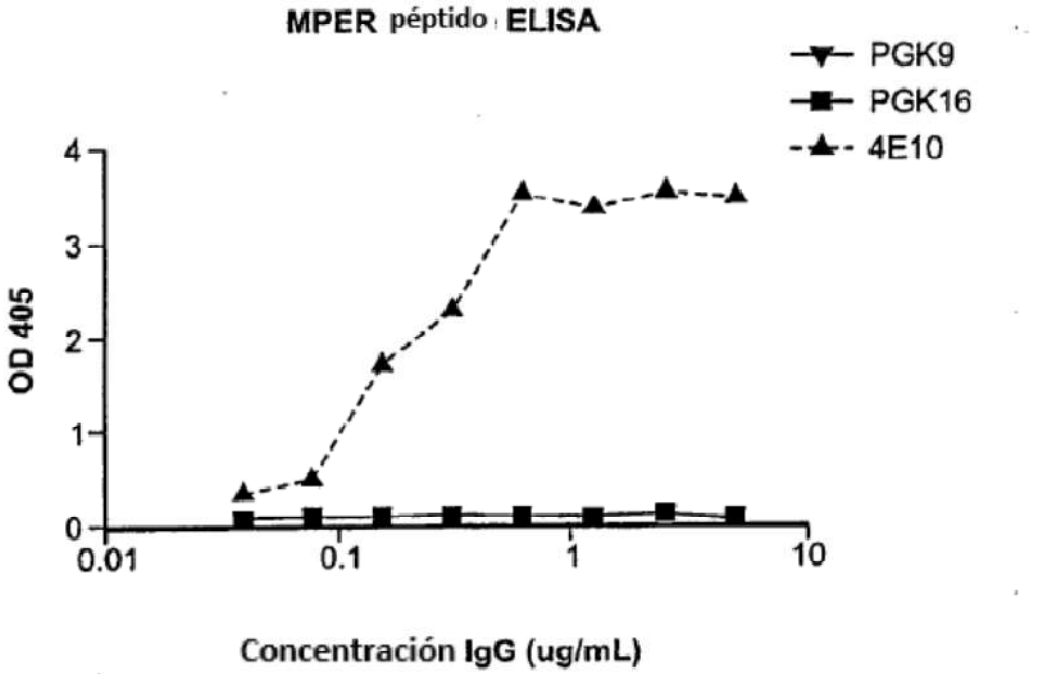


FIG. 6 (continuado)



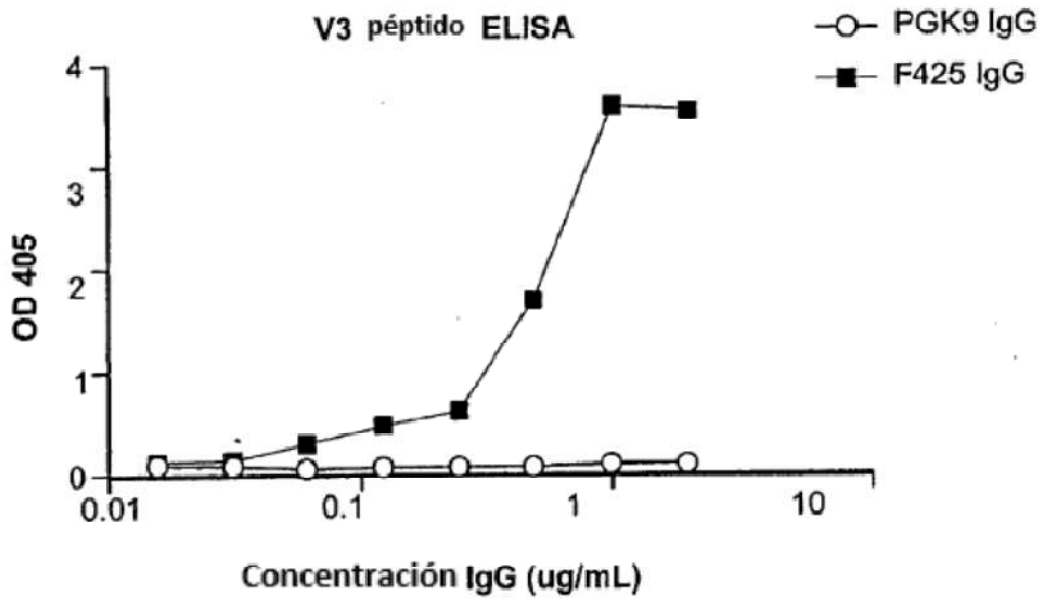


FIG. 7

Unión de PG16 y PG9 a VIH-1YU2 gp160 expresado en la superficie Celular en la presencia y ausencia de sCD4

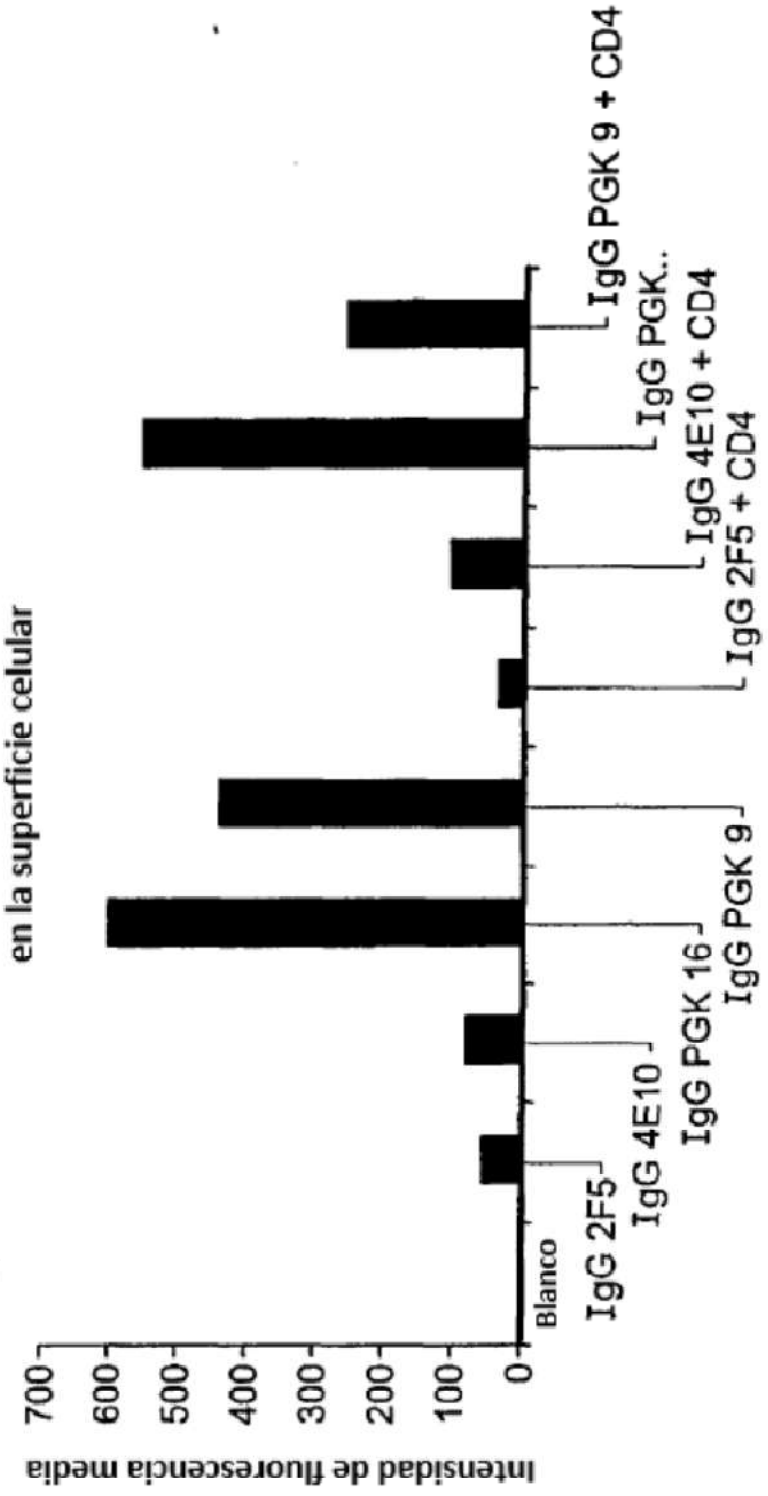


FIG. 8

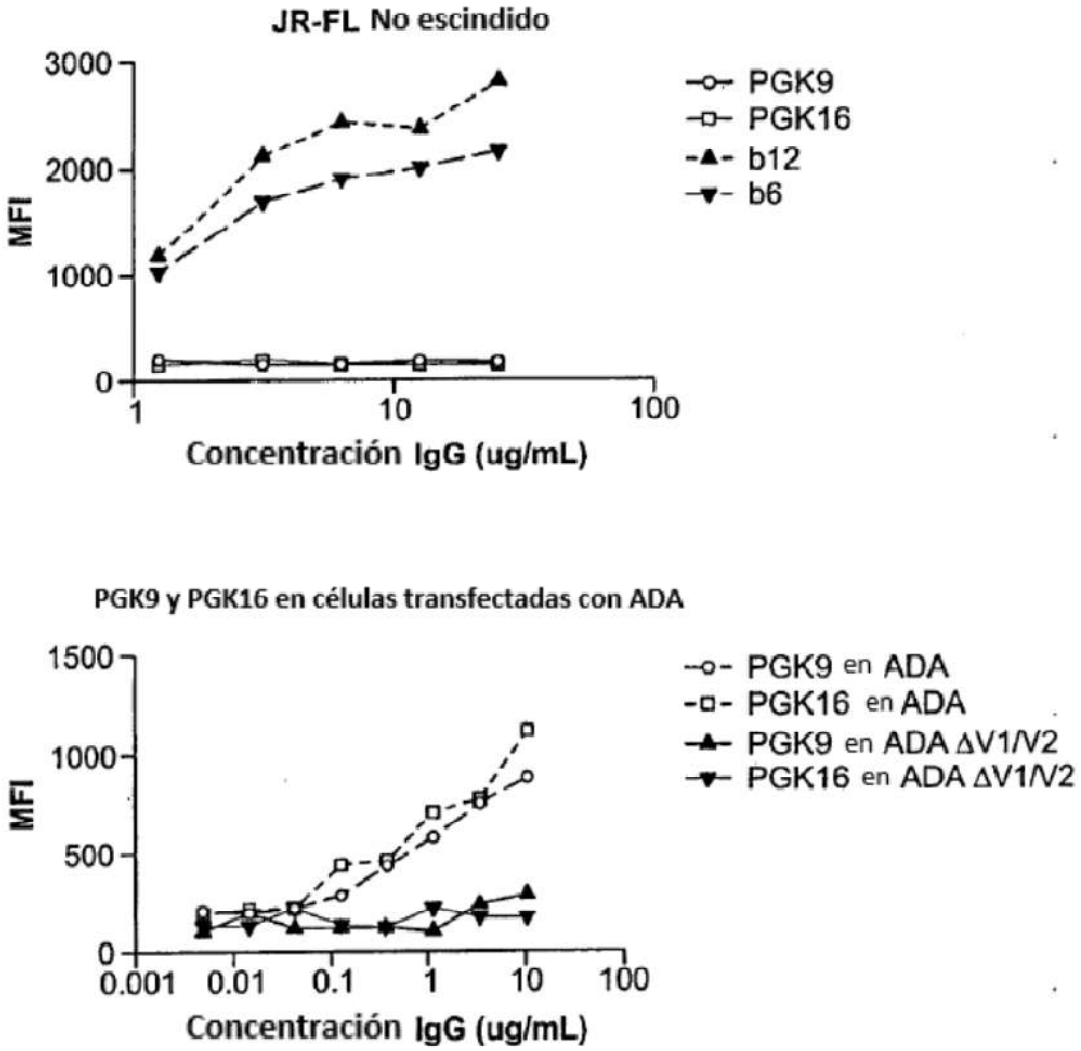

JR-FL No escindido
3000
2000
1000
0
MFI
1
10
100
Concentración IgG (ug/mL)
PGK9
PGK16
b12
b6
PGK9 y PGK16 en células transfectadas con ADA
1500
1000
500
0
MFI
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Concentración IgG (ug/mL)
PGK9 en ADA
PGK16 en ADA
PGK9 en ADA ΔV1/V2
PGK16 en ADA ΔV1/V2

FIG. 8 (continuado)

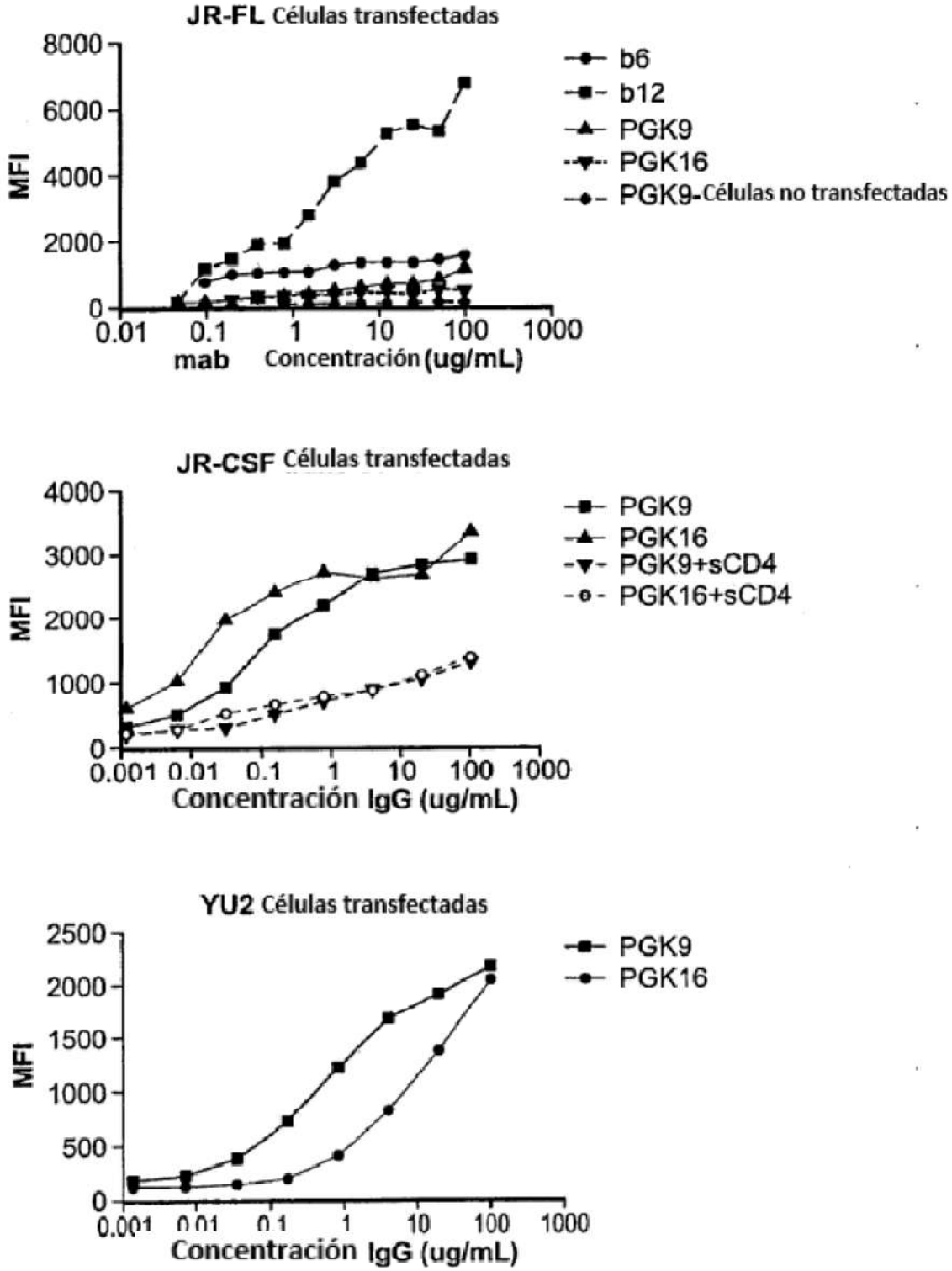
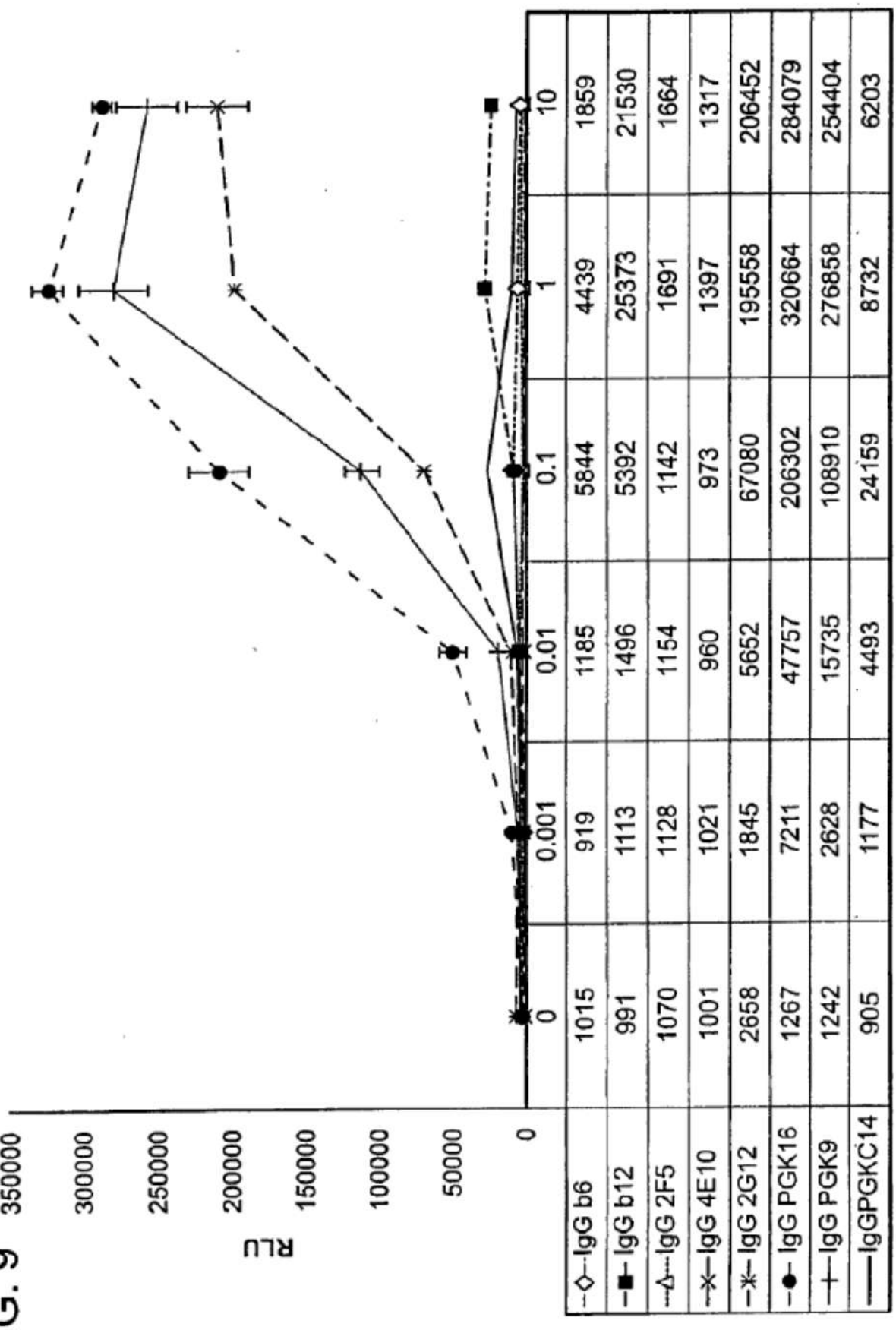
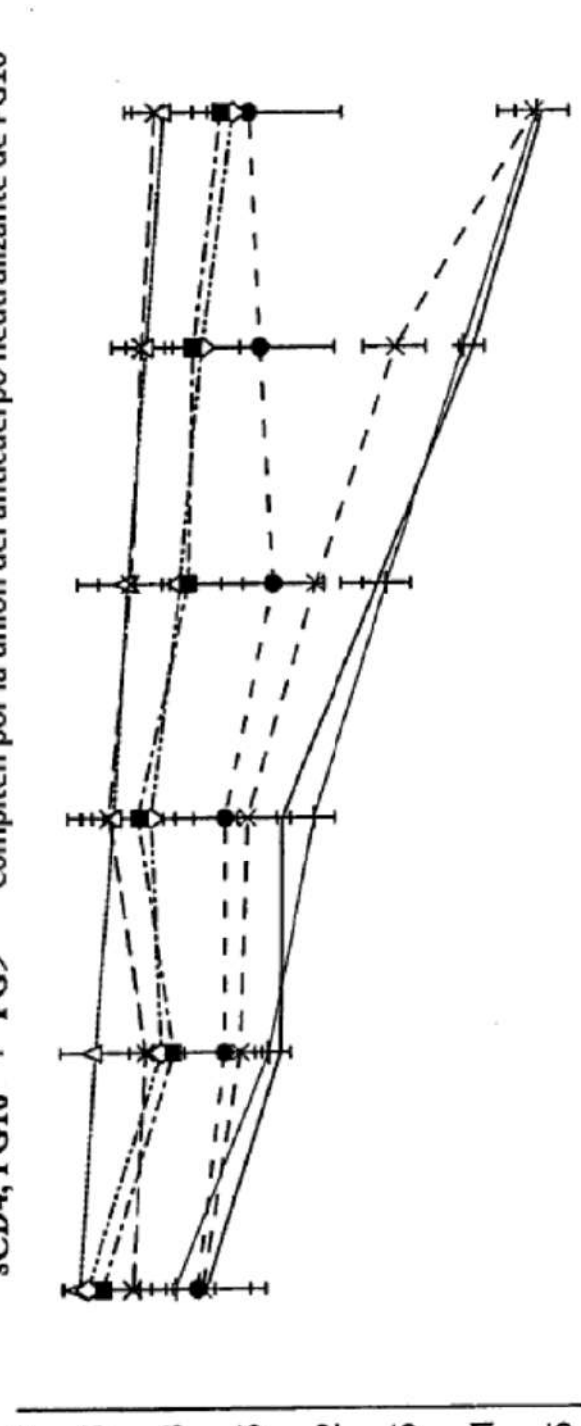


FIG. 9



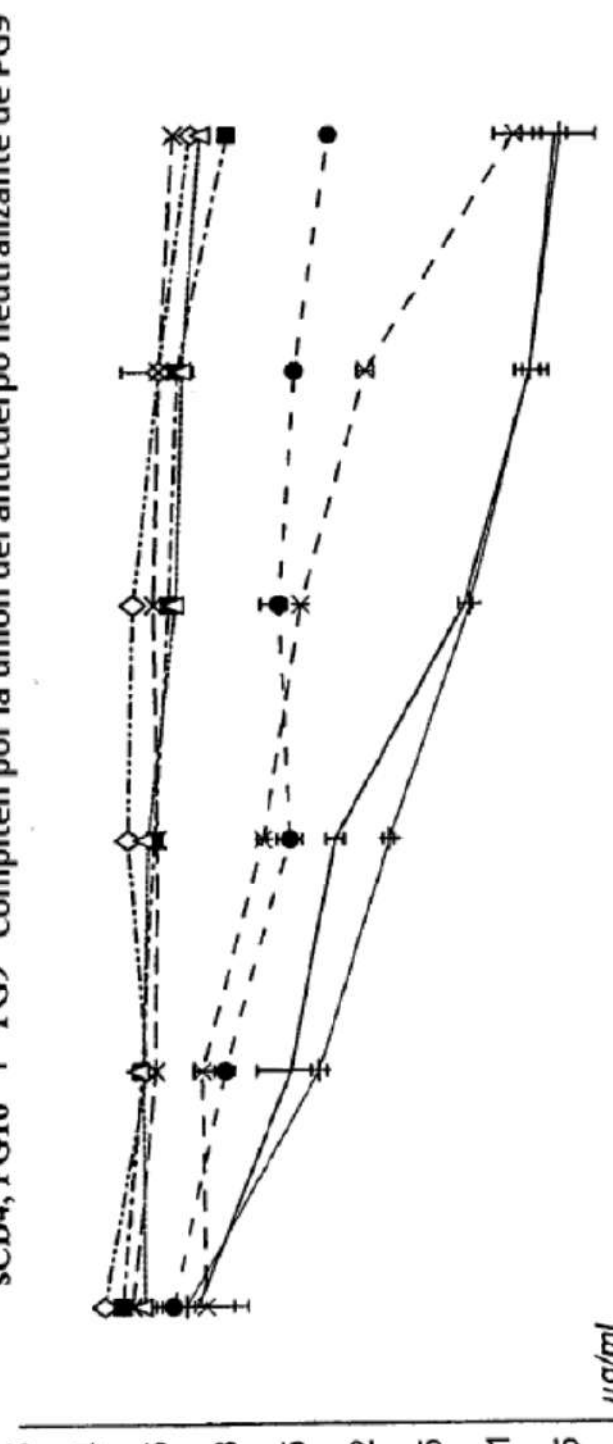
	0	0.001	0.01	0.1	1	10
IgG b6	1015	919	1185	5844	4439	1859
IgG b12	991	1113	1496	5392	25373	21530
IgG 2F5	1070	1128	1154	1142	1691	1664
IgG 4E10	1001	1021	960	973	1397	1317
IgG 2G12	2658	1845	5652	67080	195558	206452
IgG PGK16	1267	7211	47757	206302	320664	284079
IgG PGK9	1242	2628	15735	108910	276858	254404
IgGPGKC14	905	1177	4493	24159	8732	6203

FIG. 10A



Competitor	0	0.16	0.8	4	20	100
IgG b12	3.531	3.078	3.109	2.94	2.7785	2.5845
IgG 2F5	3.445	3.006	3.1795	2.894	2.8445	2.6715
IgG 4E10	3.6335	3.4945	3.38	3.2915	3.14	3.0615
IgG 2G12	3.2585	3.1515	3.378	3.2465	3.17	3.0995
sCD4	2.822	2.562	2.5045	2.069	1.552	0.6635
Fab b12	2.821	2.647	2.6485	2.344	2.4195	2.478
IgG PGK16	2.9655	2.3705	2.0925	1.6105	1.12	0.671
IgG PGK9	2.7735	2.311	2.283	1.67	1.0425	0.5965

FIG. 10B



Competitor	0	0.16	0.8	4	20	100
IgG b12	3.834	3.522	3.6425	3.6095	3.417	3.1835
IgG 2F5	3.7115	3.5455	3.476	3.338	3.278	2.923
IgG 4E10	3.5755	3.513	3.505	3.3065	3.277	3.123
IgG 2G12	3.647	3.4715	3.4425	3.4575	3.411	3.31
sCD4	3.112	3.106	2.672	2.4035	1.9395	0.8495
Fab b12	3.3325	2.963	2.481	2.5565	2.4585	2.202
IgG PGK16	3.248	2.271	1.763	1.1625	0.734	0.526
IgG PGK9	3.154	2.4825	2.1545	1.2055	0.7345	0.5615

FIG. 11A

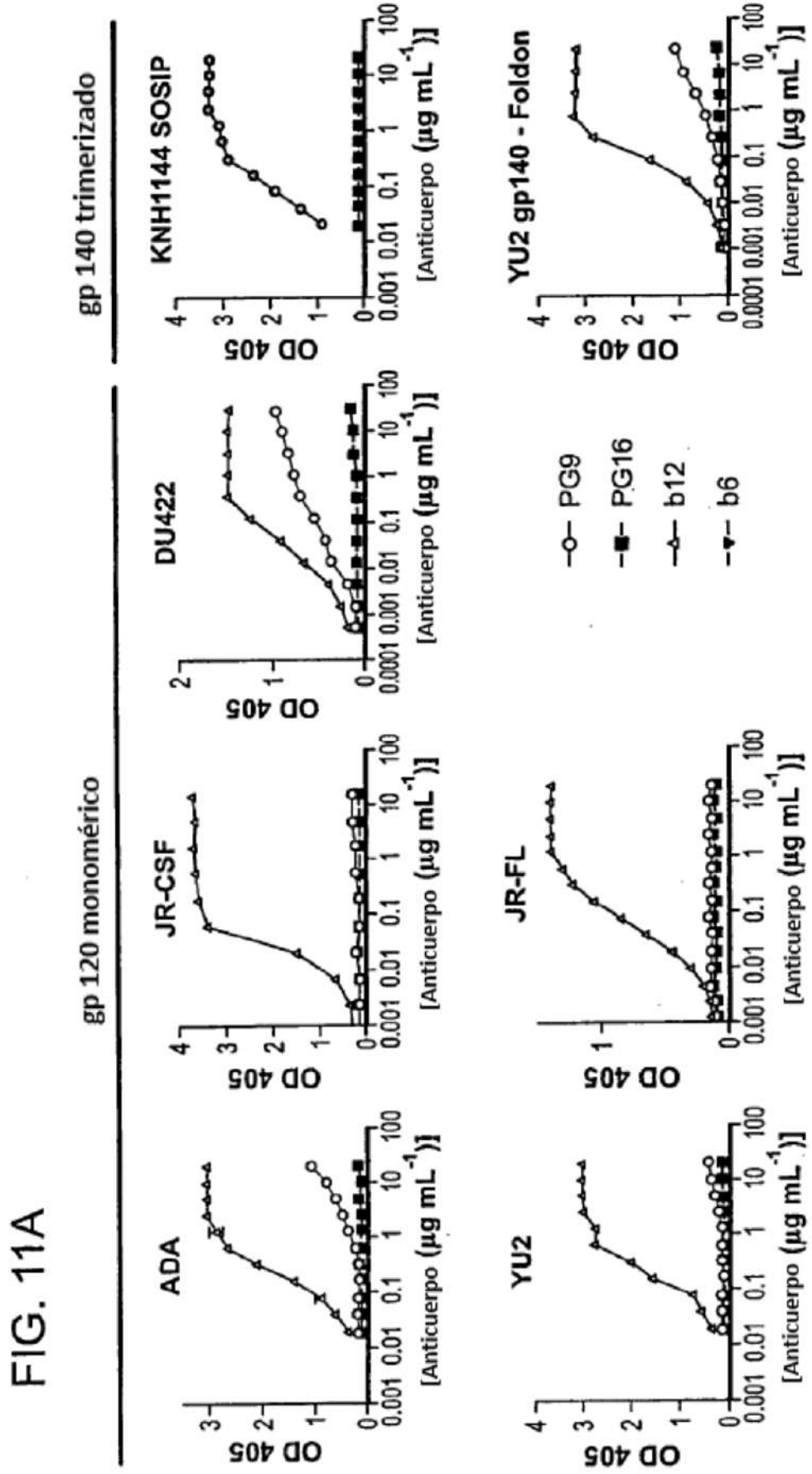

gp 120 monomérico
gp 140 trimerizado
ADA
JR-CSF
DU422
KNH1144 SOSIP
YU2
JR-FL
YU2 gp140 - Foldon
OD 405
[Anticuerpo (µg mL-1)]
PG9
PG16
b12
b6

FIG. 11B

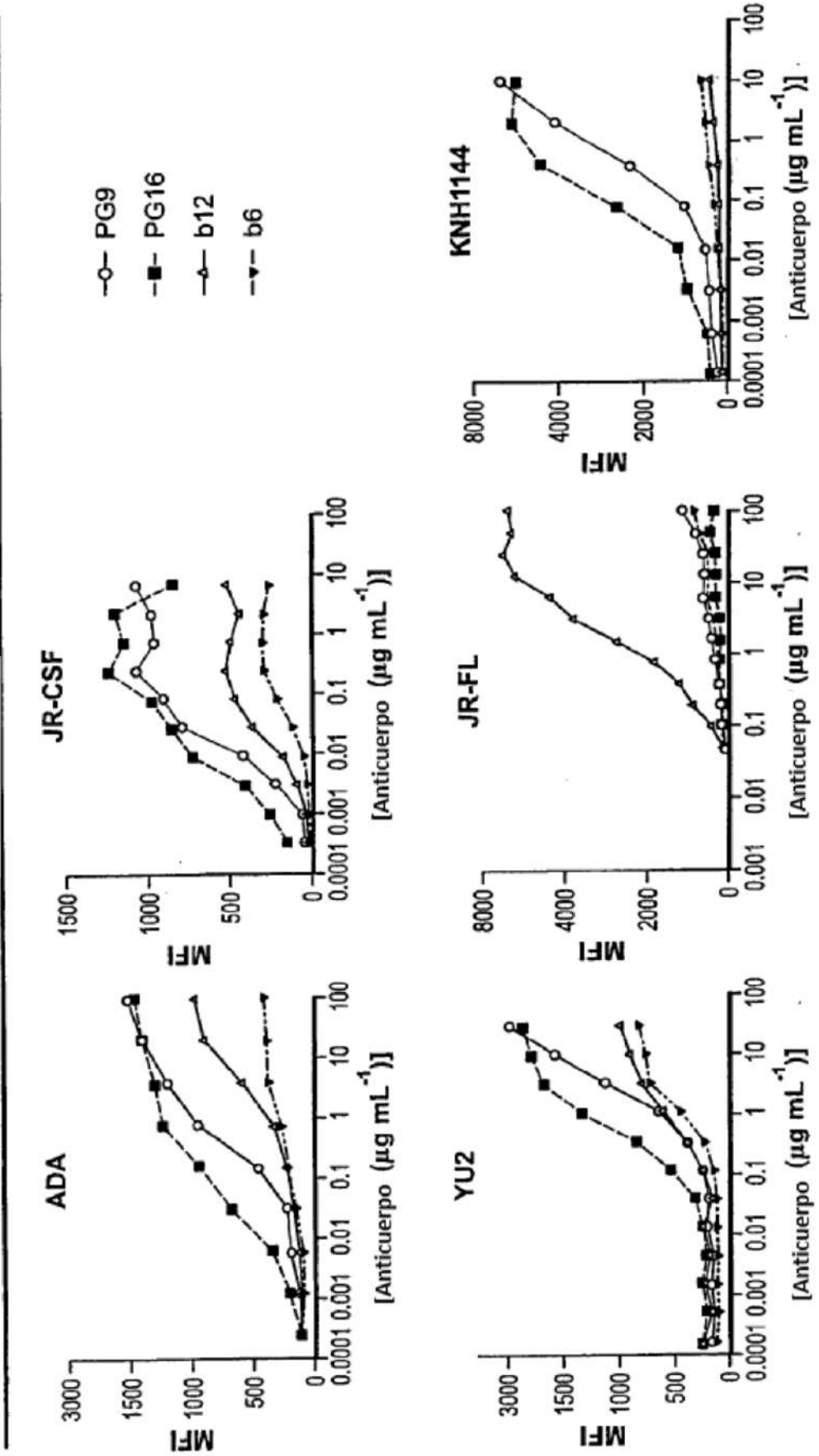

Superficie celular Env
PG9
PG16
b12
b6
ADA
JR-CSF
KNH1144
YU2
JR-FL
MFI
[Anticuerpo (µg mL-1)]

FIG. 12

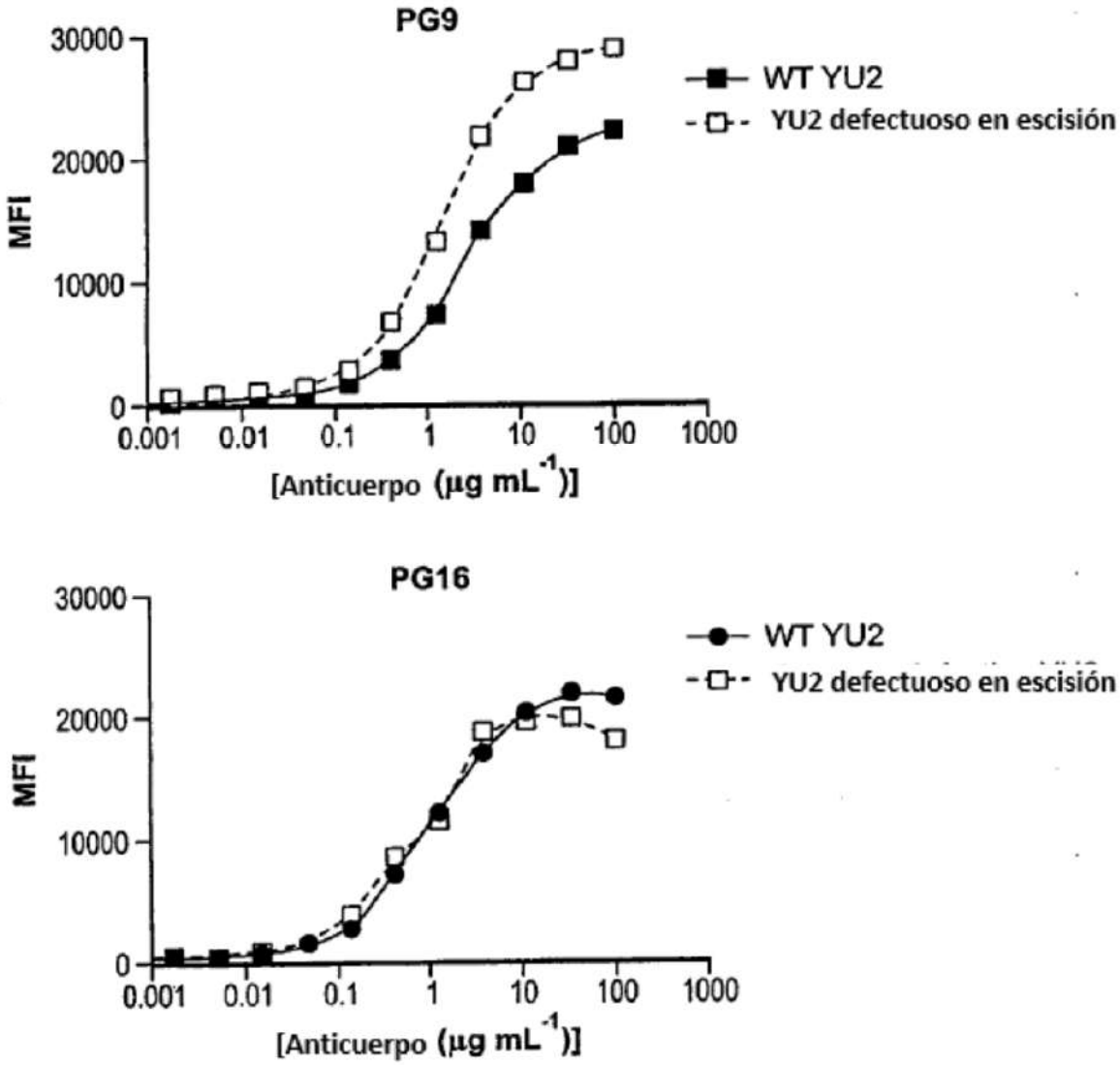

PG9
30000
20000
10000
0
MFI
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[Anticuerpo (µg mL-1)]
WT YU2
YU2 defectuoso en escisión
PG16
30000
20000
10000
0
MFI
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[Anticuerpo (µg mL-1)]
WT YU2
YU2 defectuoso en escisión

FIG. 13A

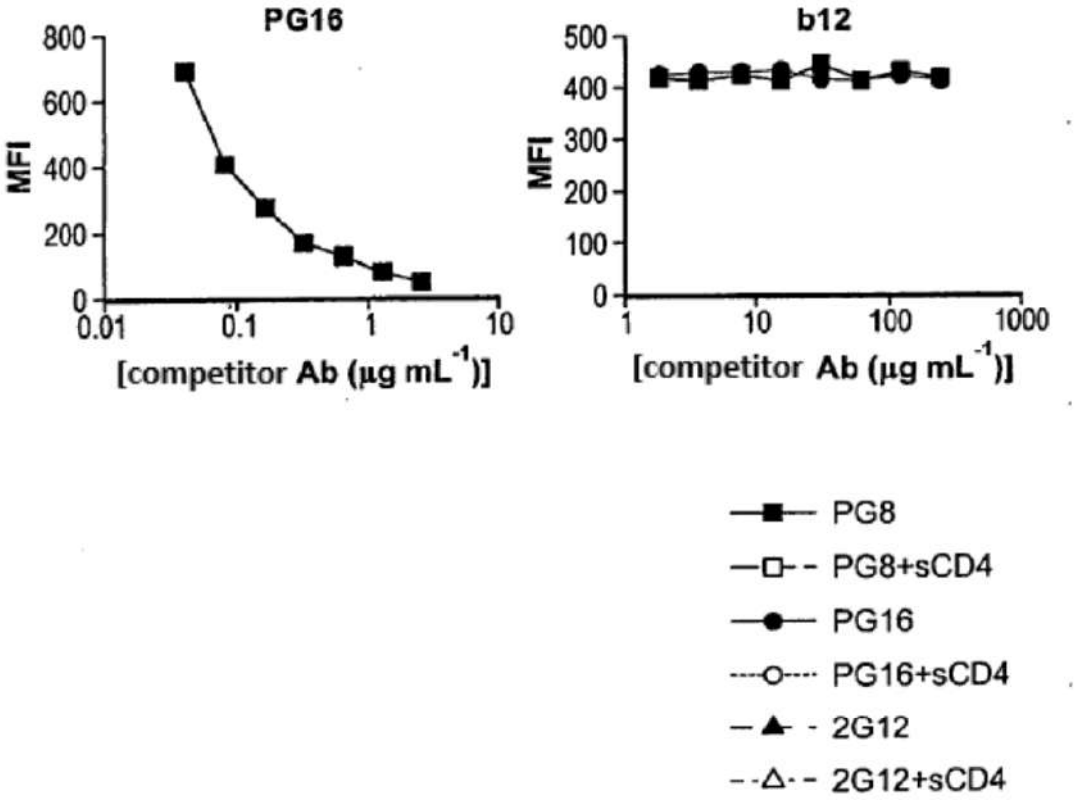


FIG. 13B

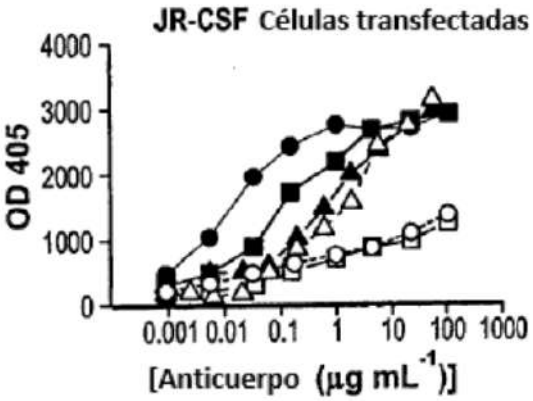


FIG. 13C

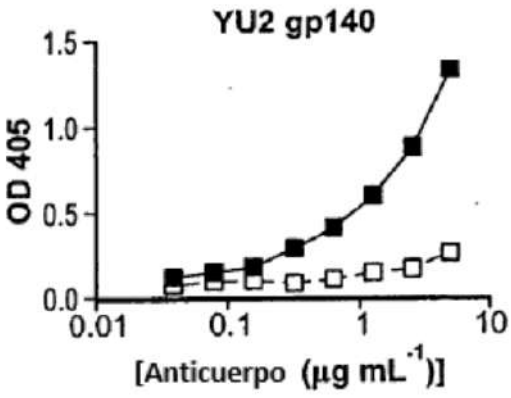


FIG. 13D

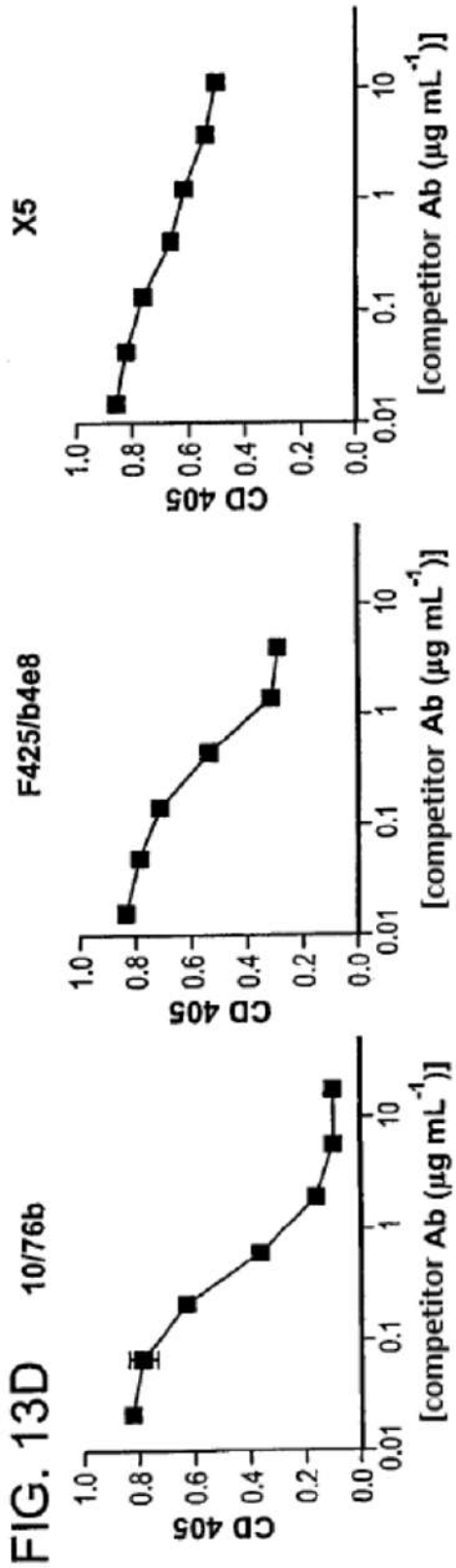


FIG. 13E

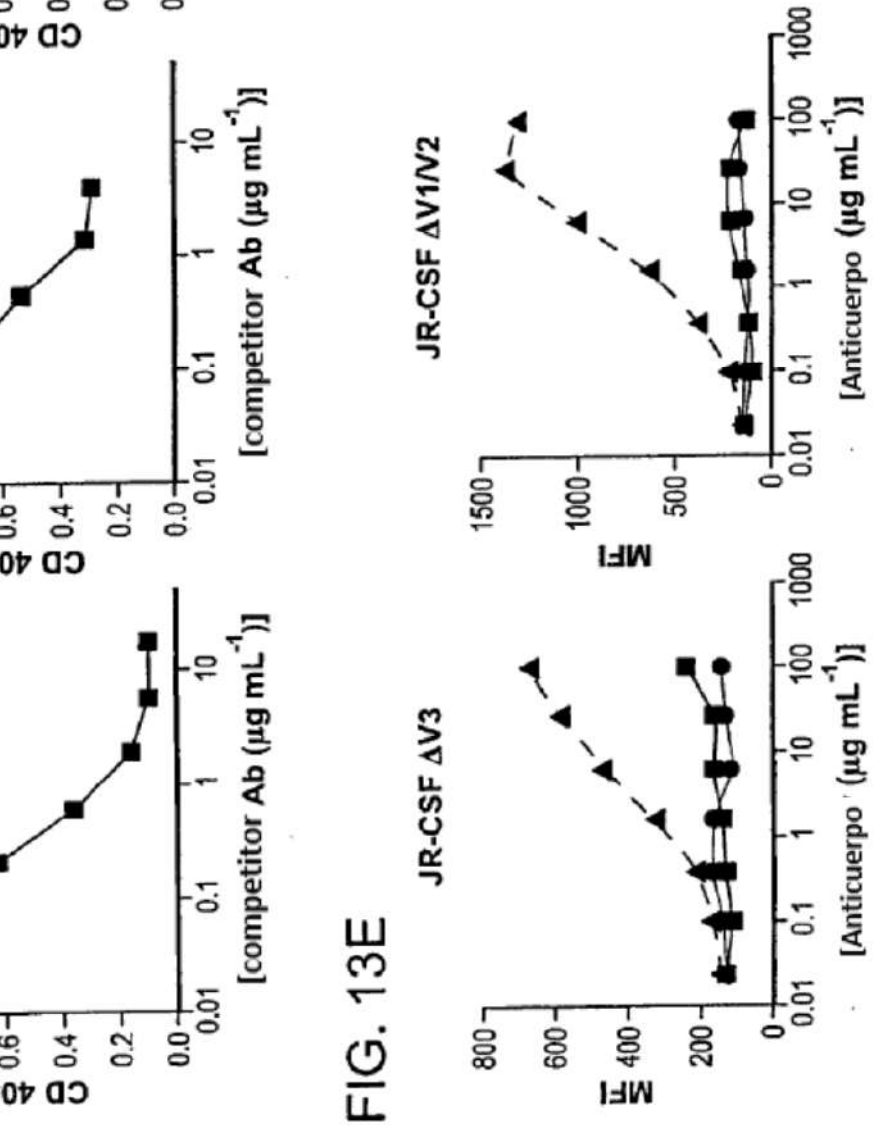


FIG. 14

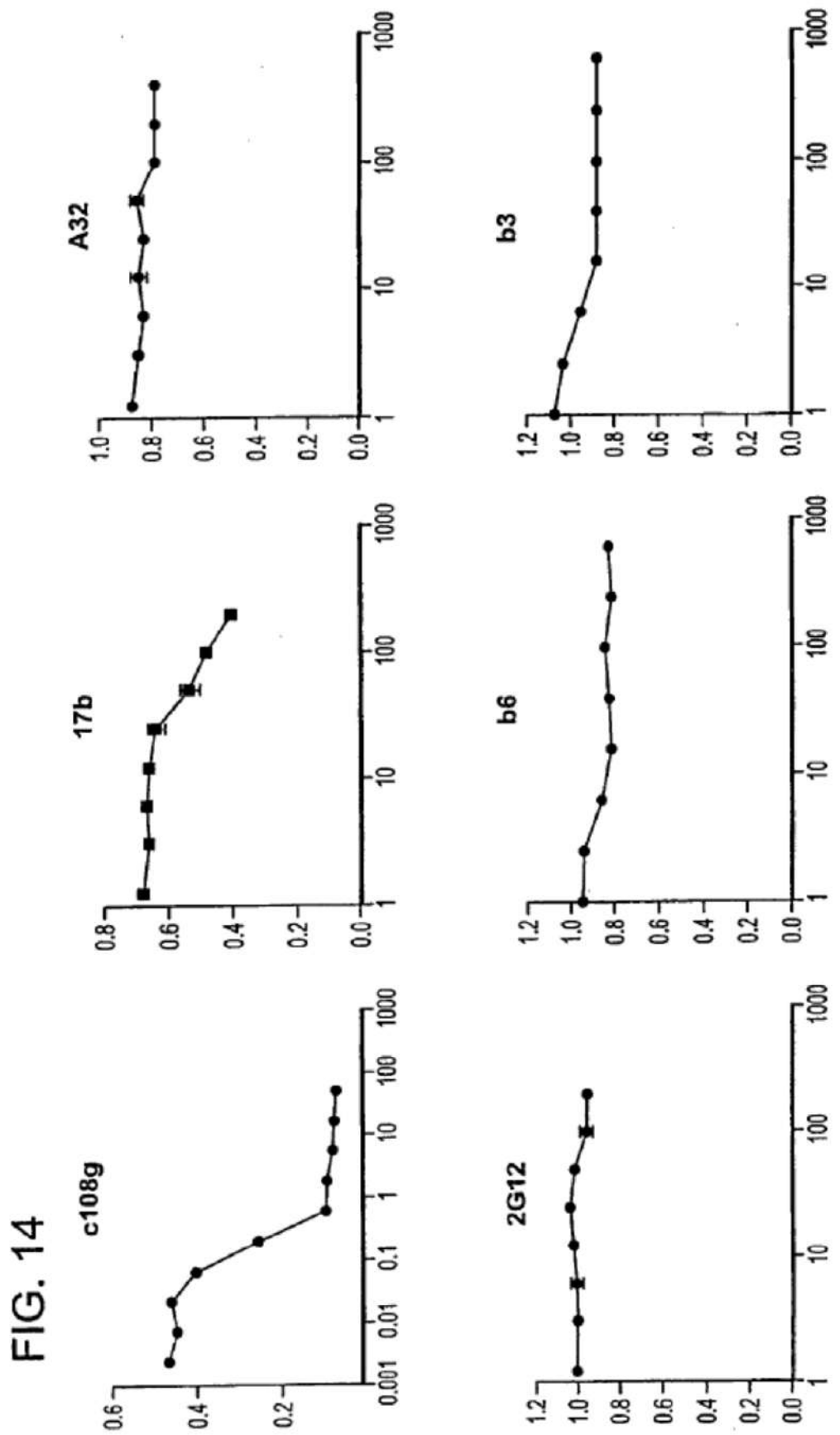

A32
17b
b3
b6
c108g
2G12
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2

FIG. 15

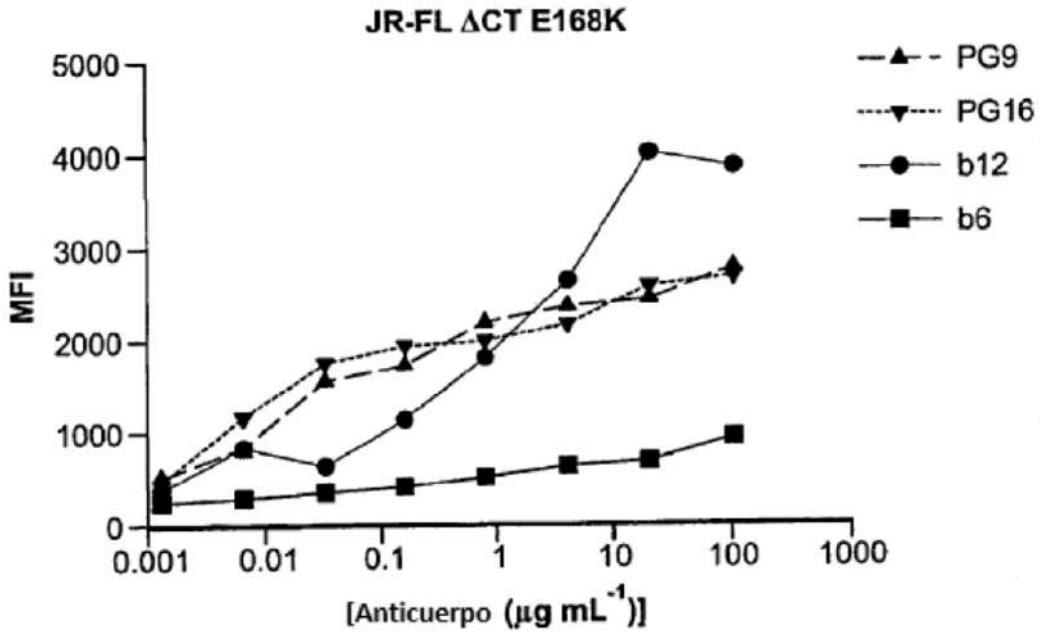

JR-FL ΔCT E168K
PG9
PG16
b12
b6
MFI
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[Anticuerpo (µg mL-1)]

FIG. 16

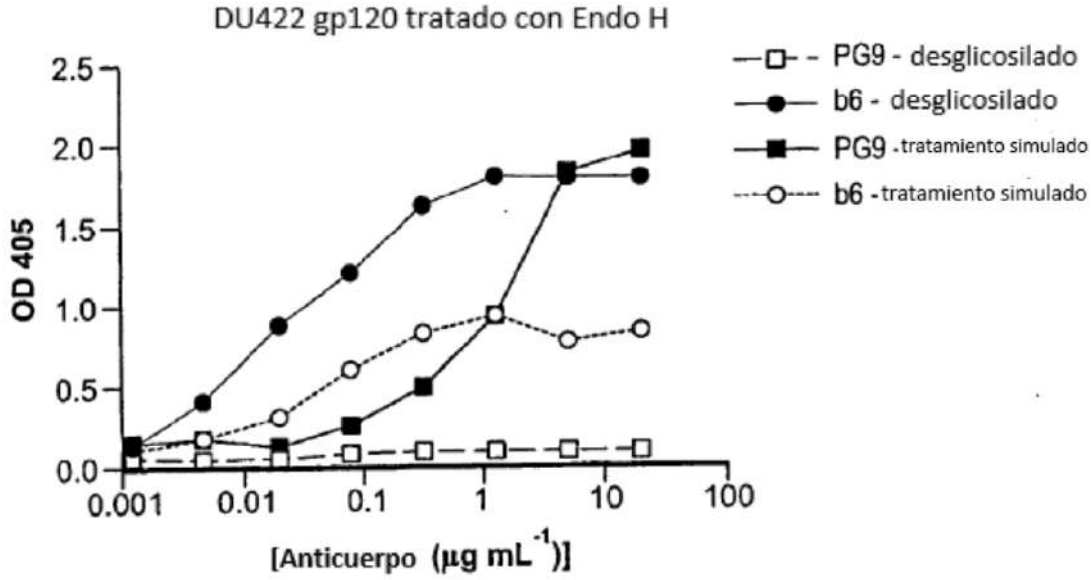

DU422 gp120 tratado con Endo H
PG9 - desglicosilado
b6 - desglicosilado
PG9 - tratamiento simulado
b6 - tratamiento simulado
OD 405
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[Anticuerpo (µg mL-1)]

FIG. 17

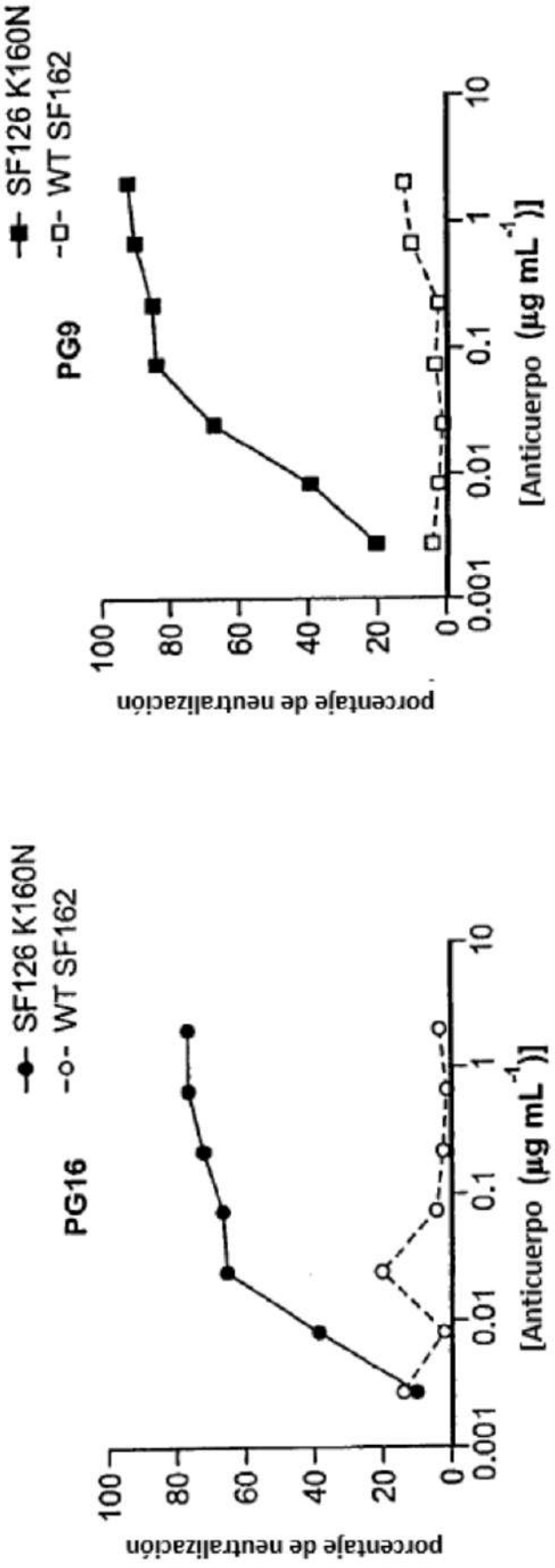

SF126 K160N
WT SF162
PG16
PG9
porcentaje de neutralización
[Anticuerpo (µg mL-1)]
0
20
40
60
80
100
0.001
0.01
0.1
1
10

FIG. 18

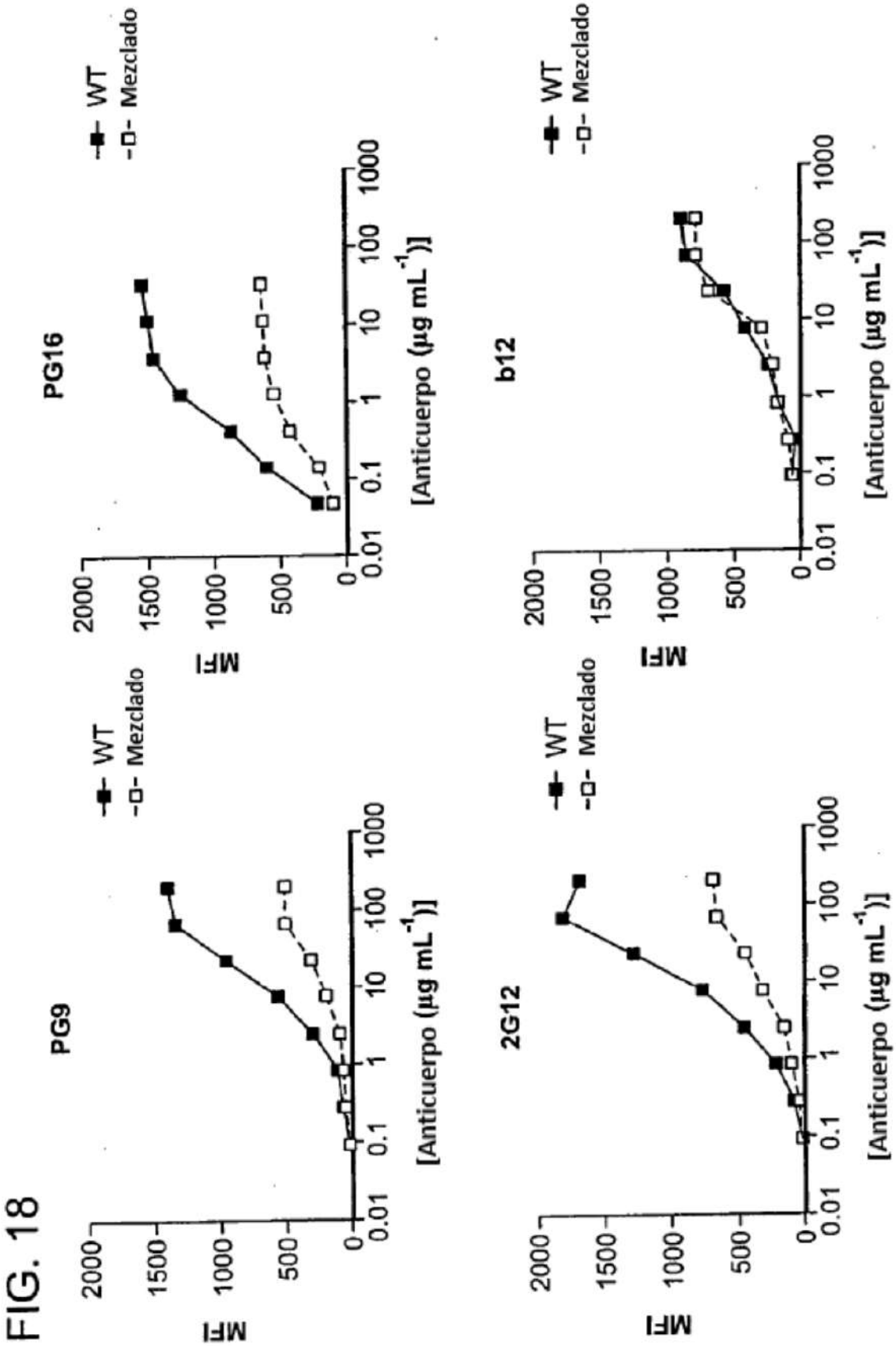

PG16
PG9
b12
2G12
WT
Mezclado
MFI
[Anticuerpo (µg mL-1)]
0
500
1000
1500
2000
0.01
0.1
1
10
100
1000

FIG. 19

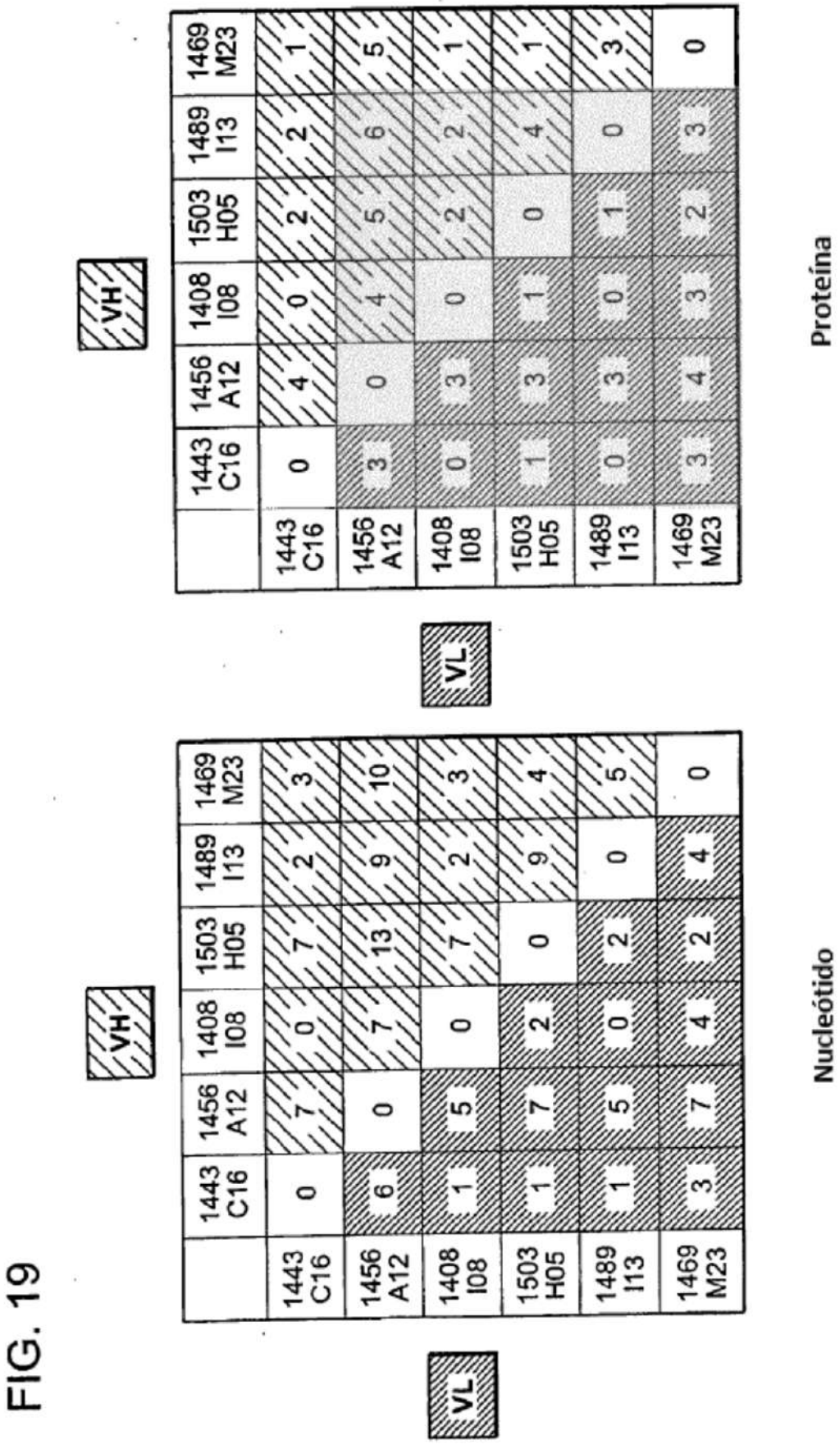

VH
VL
Nucleótido
1443 C16
1456 A12
1408 I08
1503 H05
1489 I13
1469 M23
VH
VL
Proteína
1443 C16
1456 A12
1408 I08
1503 H05
1489 I13
1469 M23

FIG. 20A

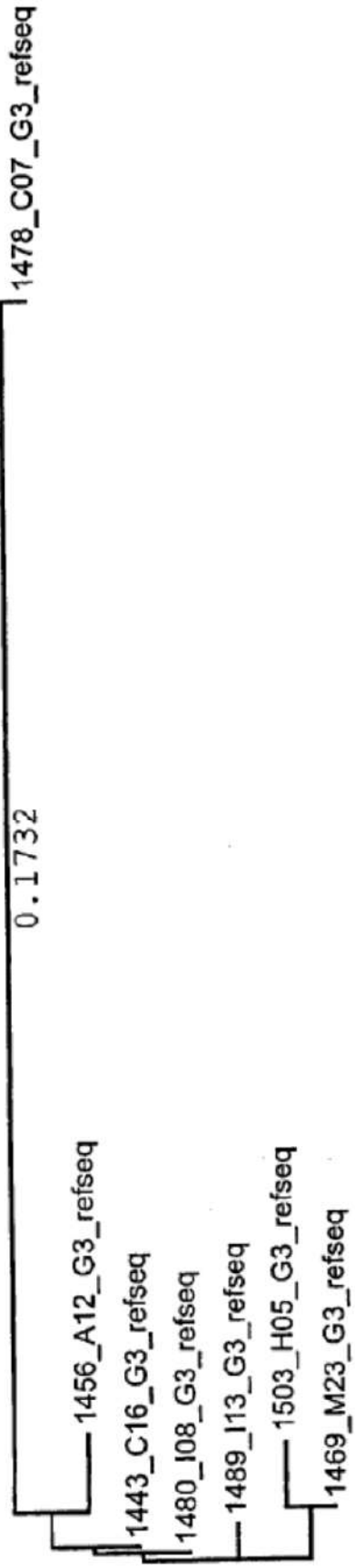


FIG. 20B

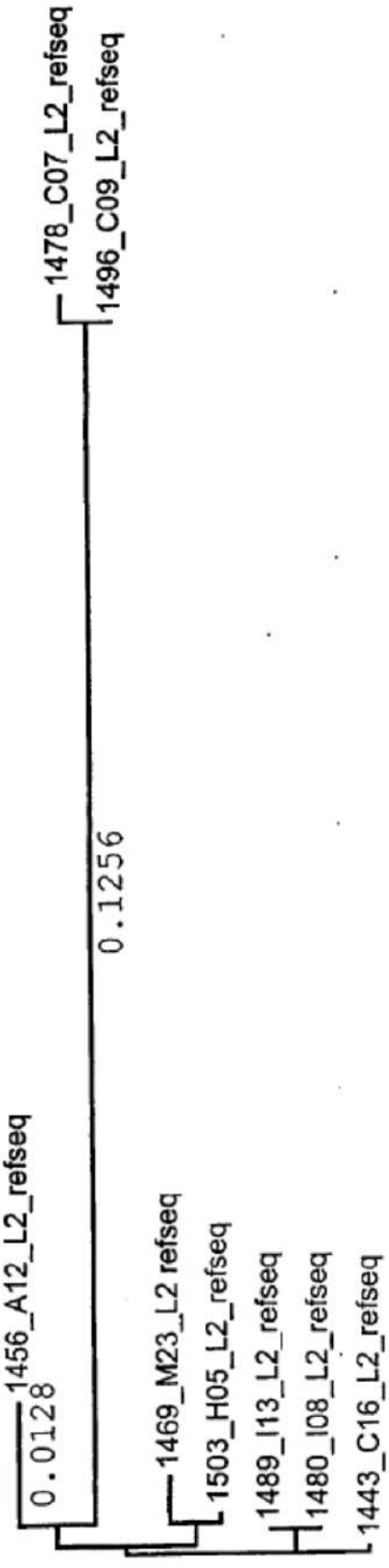


FIG. 21A

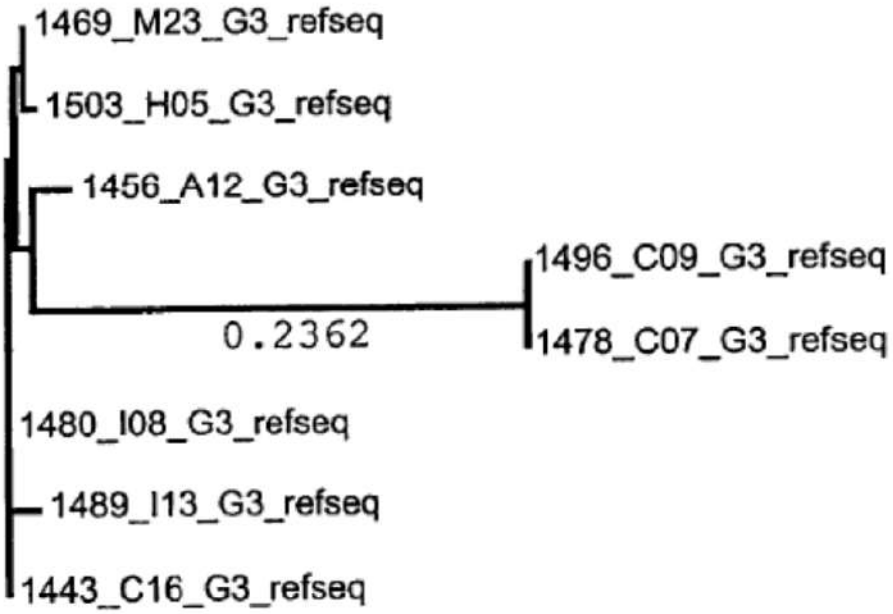


FIG. 21B

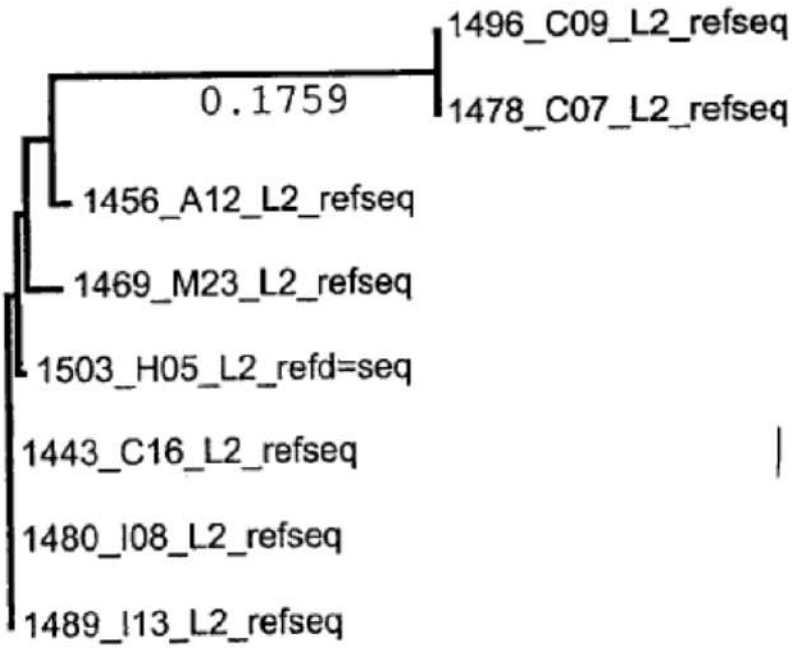


FIGURA 22

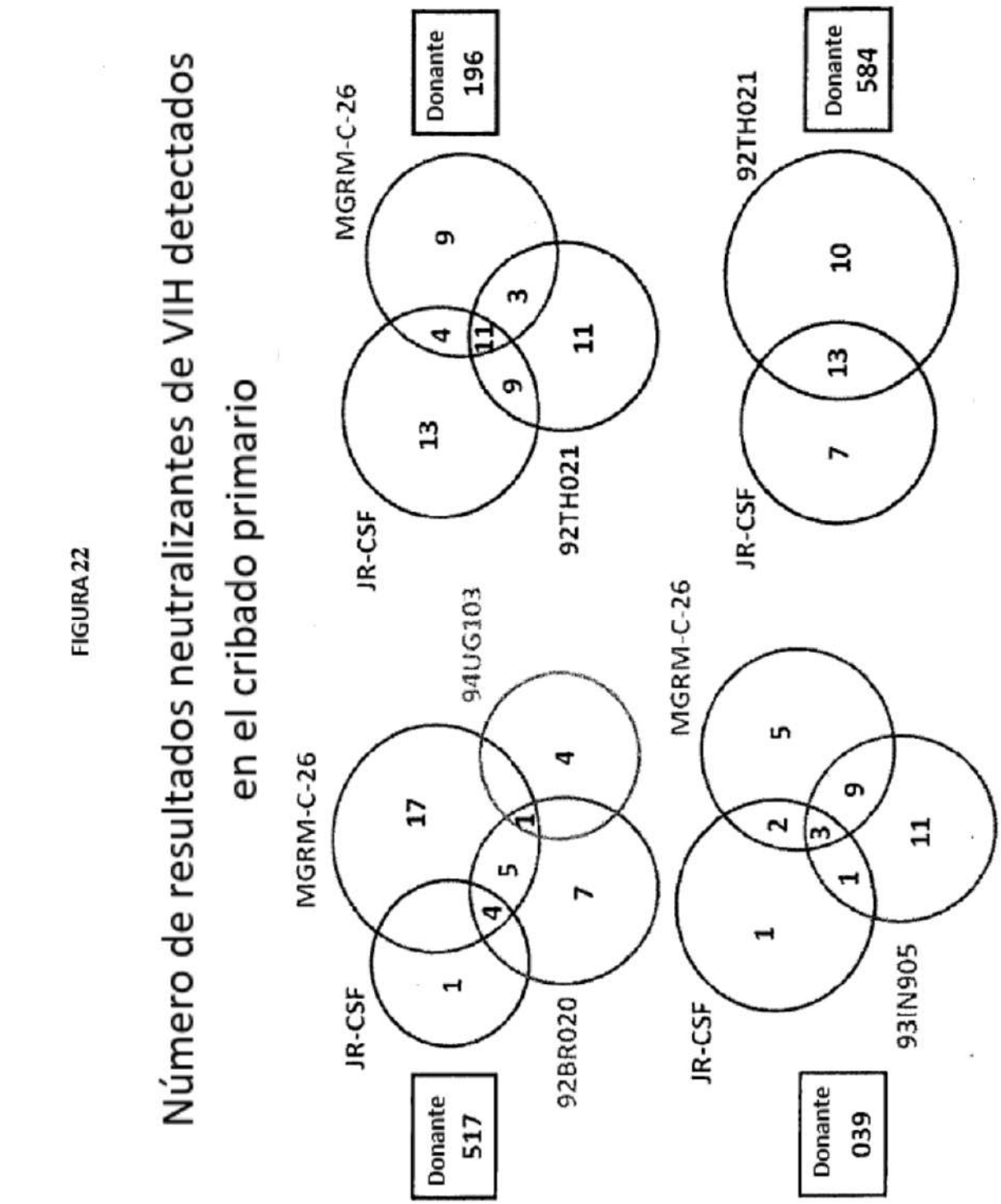

Número de resultados neutralizantes de VIH detectados en el cribado primario
Donante 517
JR-CSF
MGRM-C-26
92BR020
94UG103
1
17
4
5
1
7
4
Donante 196
JR-CSF
MGRM-C-26
92TH021
13
4
11
9
3
9
11
Donante 039
JR-CSF
MGRM-C-26
93IN905
1
2
5
3
1
9
11
Donante 584
JR-CSF
92TH021
7
13
10

FIGURA 23

Árbol de relación genética variable de cadena pesada

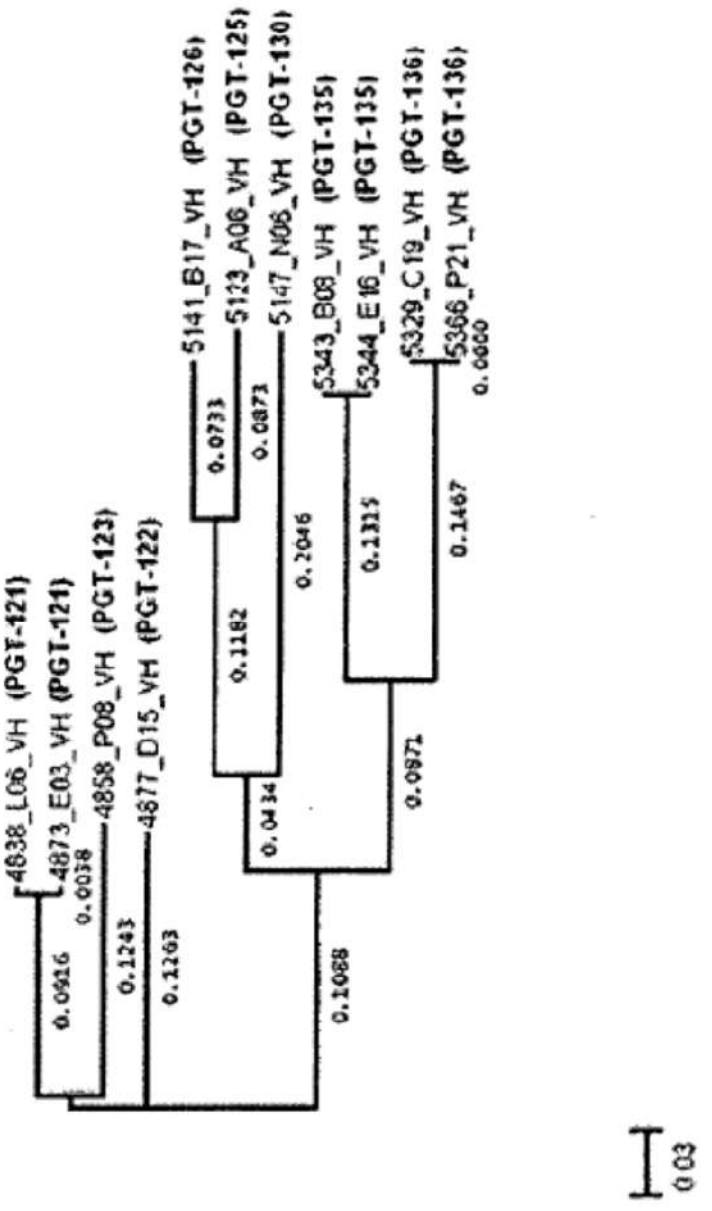


FIGURA 24

Árbol de relación genética variable de cadena ligera

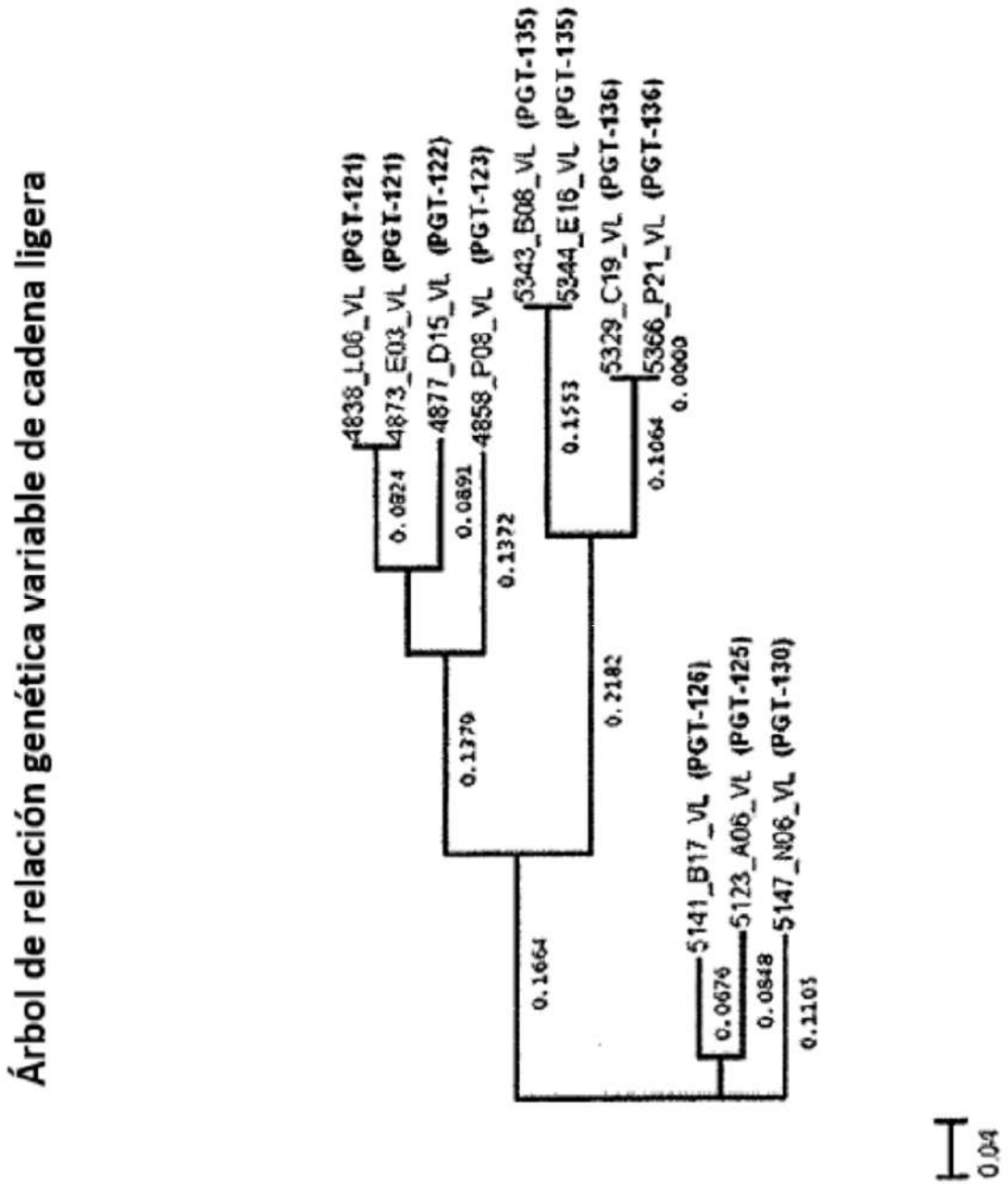


FIGURA 25

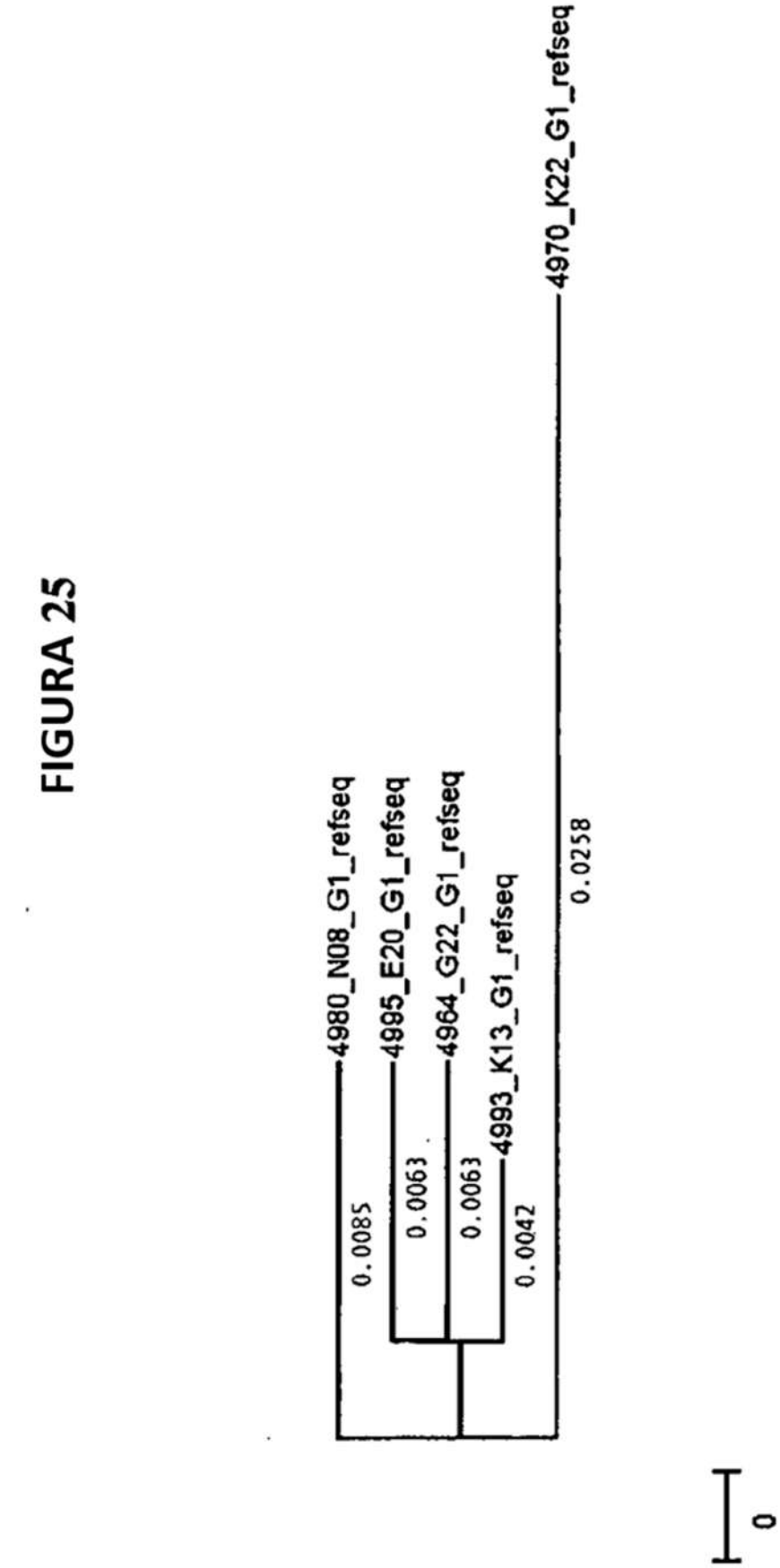

4980_N08_G1_refseq
4985_E20_G1_refseq
4964_G22_G1_refseq
4993_K13_G1_refseq
4970_K22_G1_refseq
0.0085
0.0063
0.0063
0.0042
0.0258
0

FIGURA 26

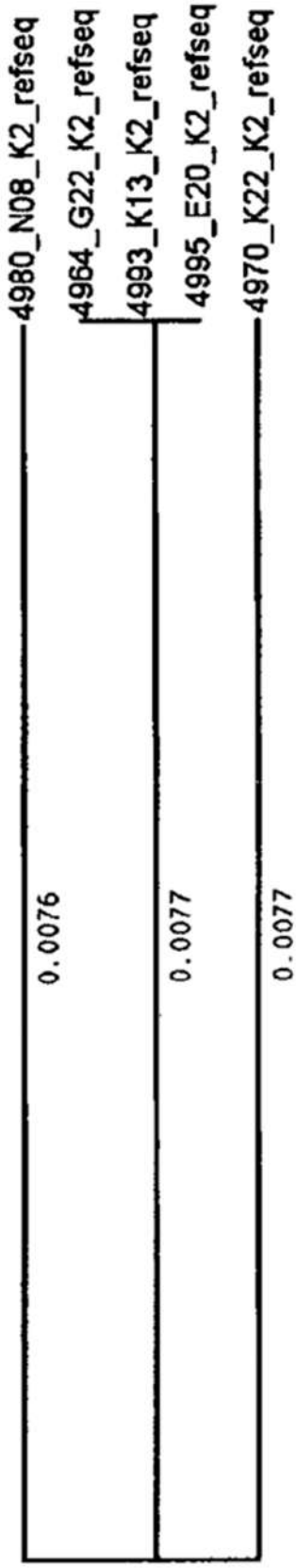

4980_N08_K2_refseq
4964_G22_K2_refseq
4993_K13_K2_refseq
4995_E20_K2_refseq
4970_K22_K2_refseq
0.0076
0.0077
0.0077
0

FIGURA 27

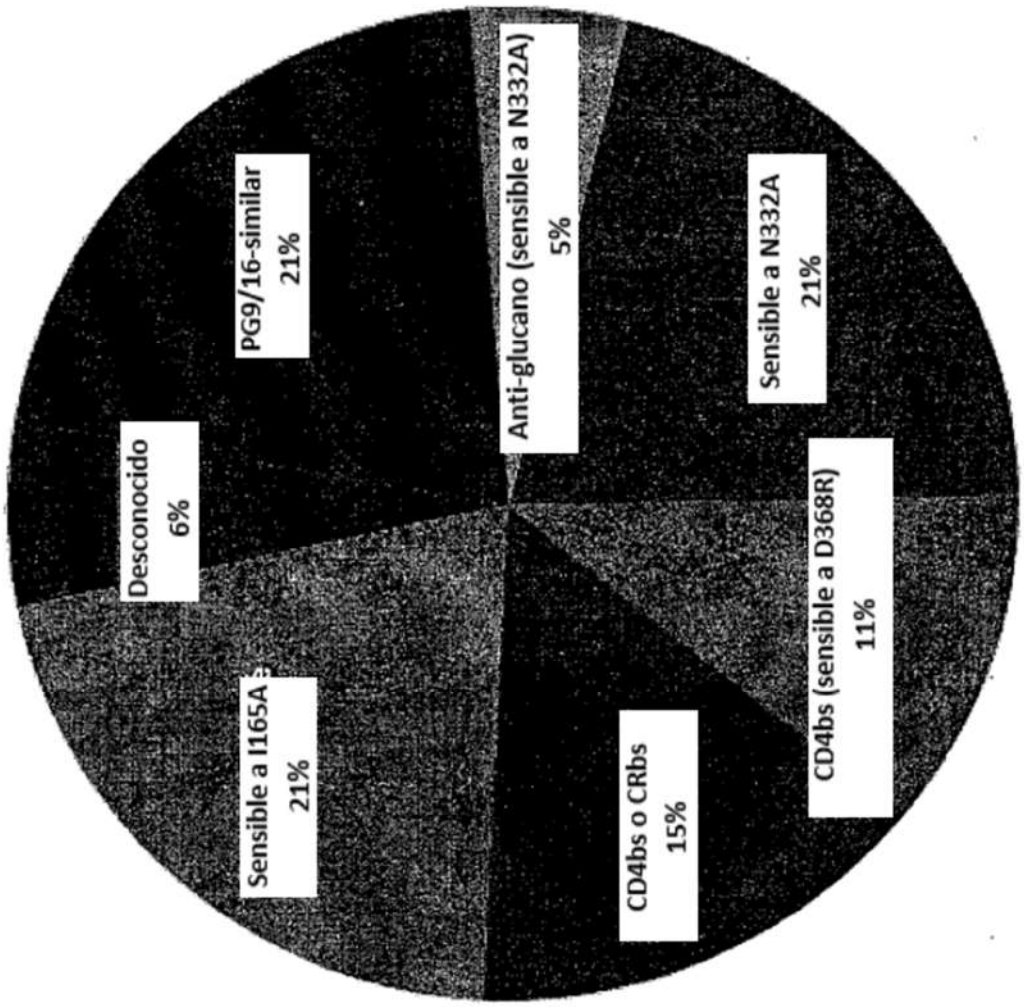
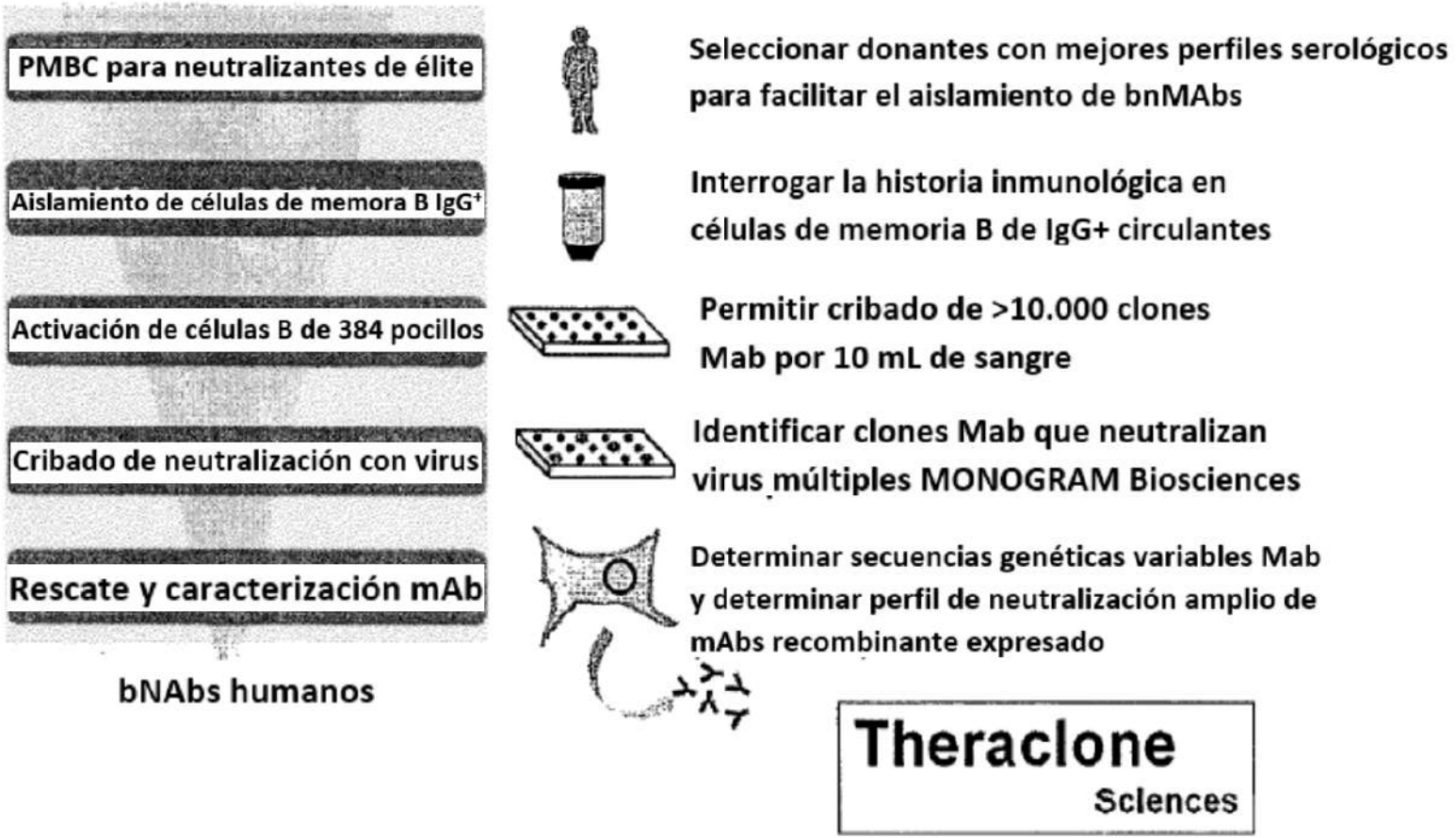

Anti-glucano (sensible a N332A)
5%
Sensible a N332A
21%
CD4bs (sensible a D368R)
11%
CD4bs o CRbs
15%
Sensible a I165A
21%
Desconocido
6%
PG9/16-similar
21%

FIGURA 28

Plataforma de descubrimiento bNAb humano I-STAR™

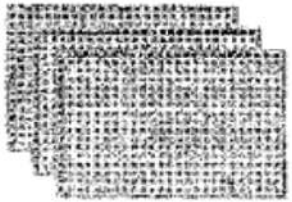


ES 2 920 140 T3

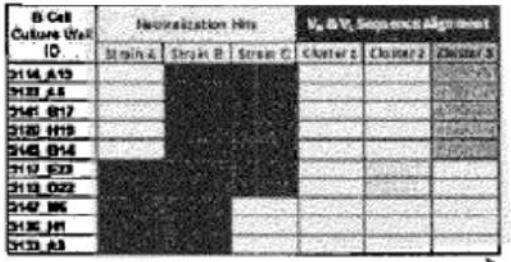
FIGURA 29

Aislamiento bnMab de células de memoria B de IgG+

- Seleccionar múltiples resultados neutralizantes



- RT-PCR con V_H & V_L cribadores específicos a familia
- Secuenciación profunda
- Identificar grupos de secuencias relacionadas
- Correlacionar grupos con actividad de neutralización



- Sintetizar ADN V_H & V_L
- Expresar mAb como IgG1
- Confirmar actividad de neutralización

bnMAbs múltiples y clones hermanos

Theraclone Sciences

FIGURA 30

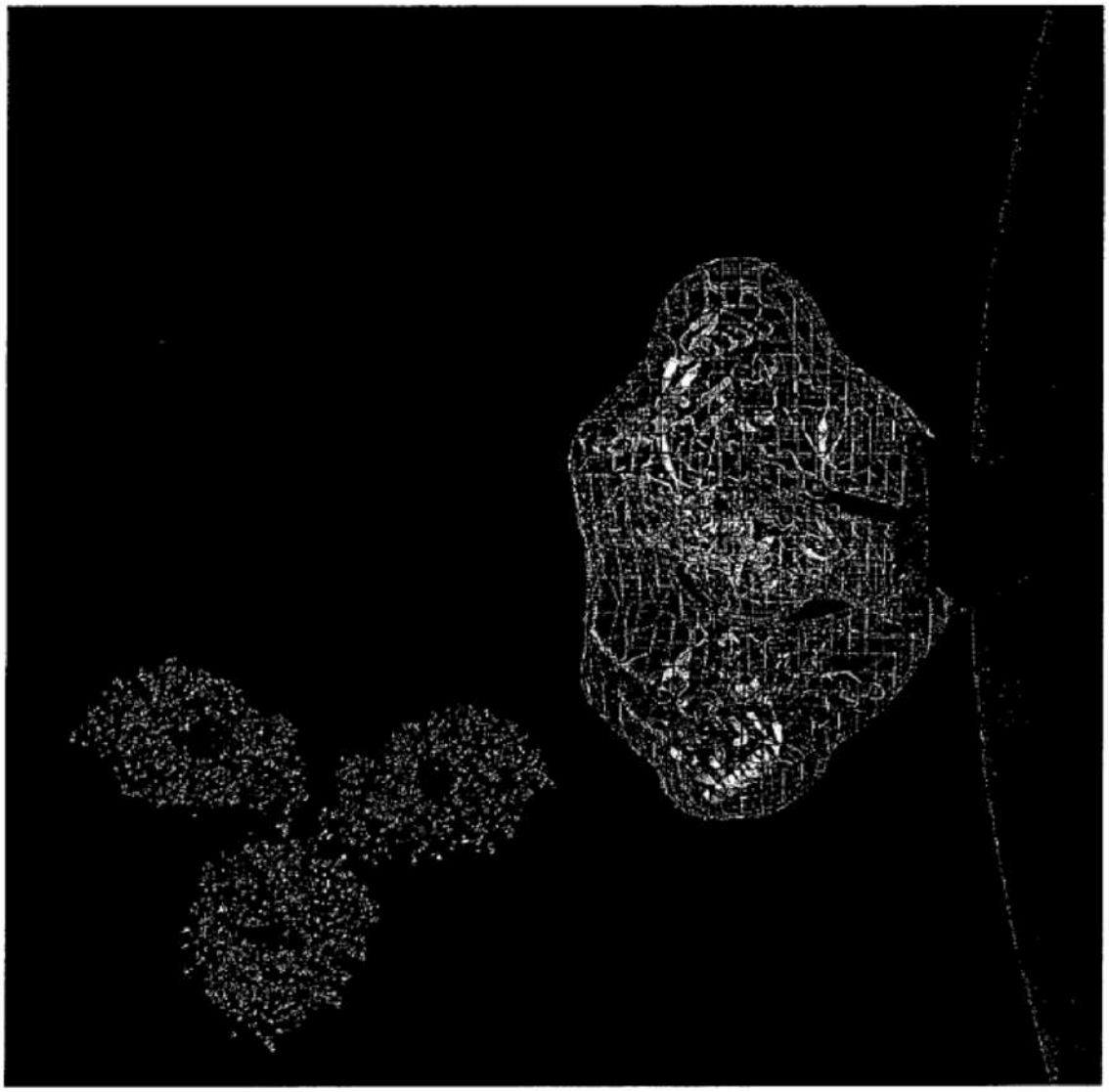


FIGURA 31

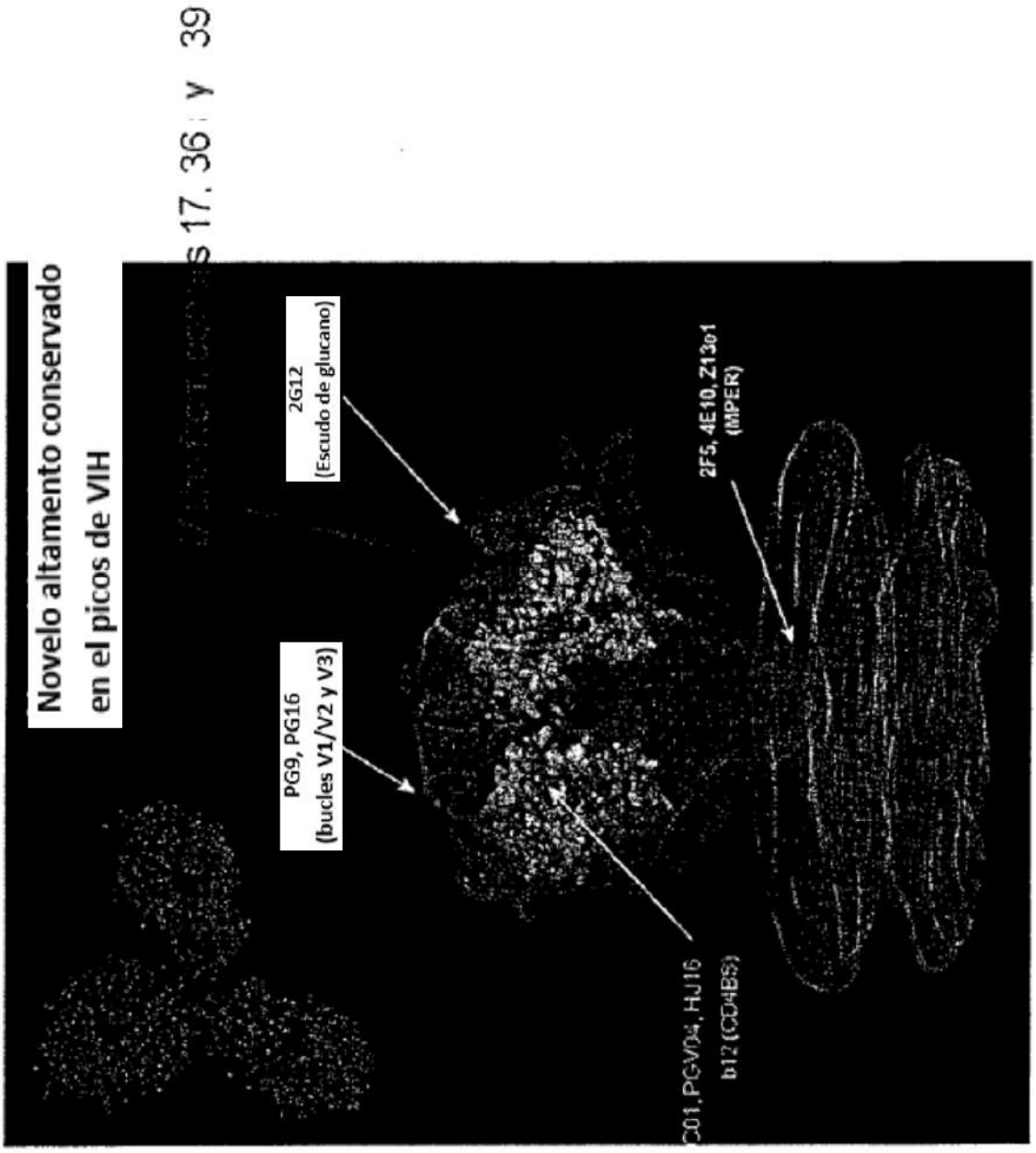

Novelo altamento conservado
en el picos de VIH
2G12
(Escudo de glucano)
PG9, PG16
(bucles V1/V2 y V3)
2F5, 4E10, Z13e1
(MPER)
C01, PGV04, HJ16
b12 (CD4BS)

FIGURA 32

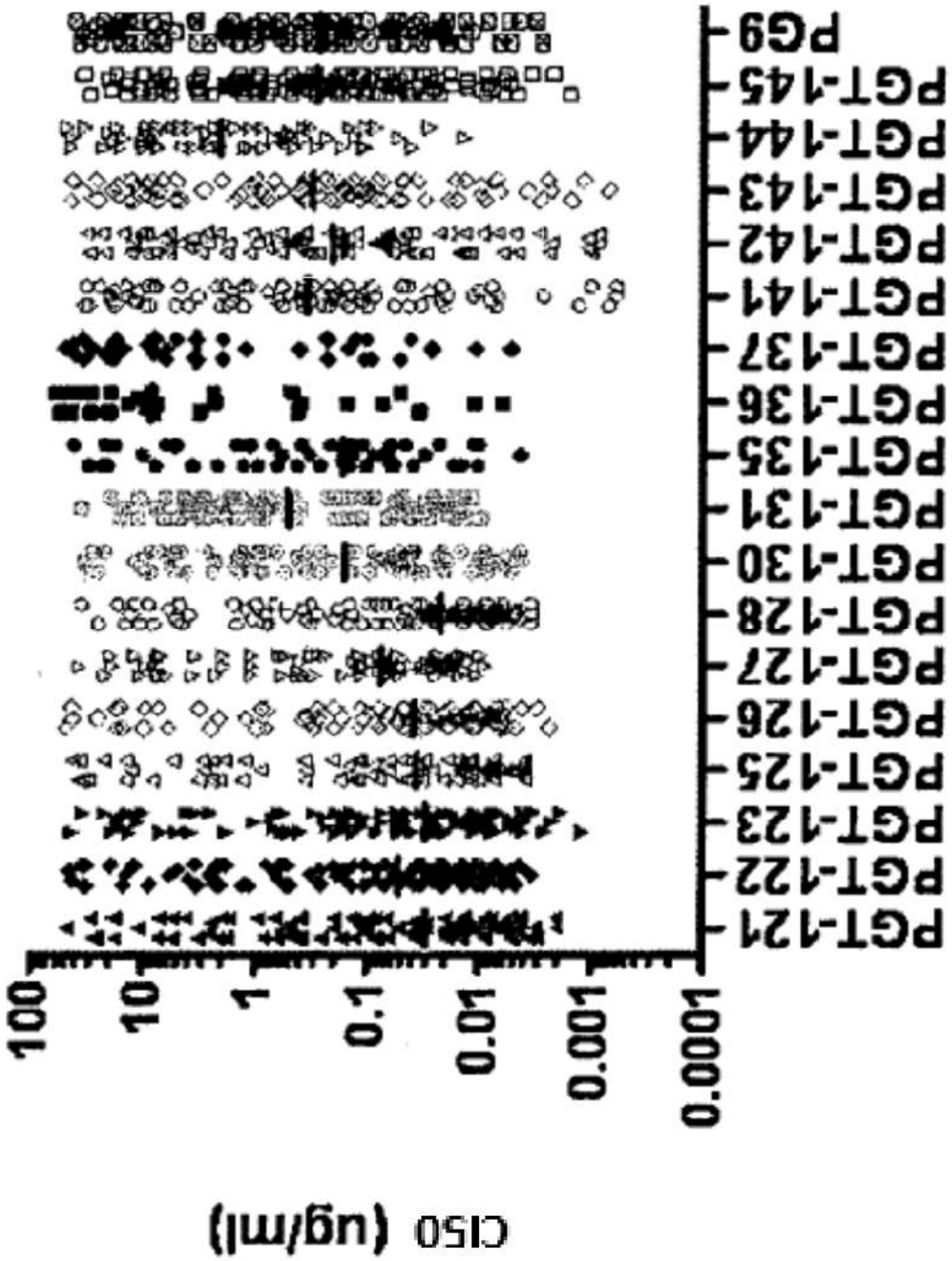
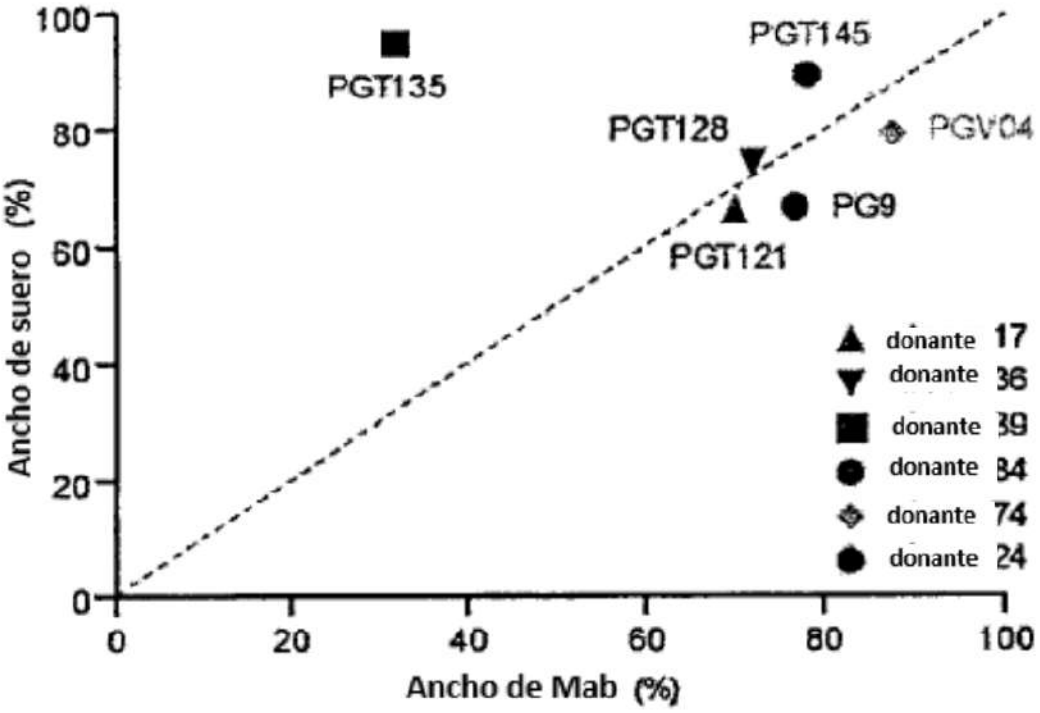

PG9
PGT-145
PGT-144
PGT-143
PGT-142
PGT-141
PGT-137
PGT-136
PGT-135
PGT-131
PGT-130
PGT-128
PGT-127
PGT-126
PGT-125
PGT-123
PGT-122
PGT-121
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
CI50 (ug/ml)

FIGURA 33

A


100
80
60
40
20
0
Ancho de suero (%)
0
20
40
60
80
100
Ancho de Mab (%)
PGT135
PGT145
PGT128
PGV04
PG9
PGT121
donante 17
donante 36
donante 39
donante 84
donante 74
donante 24

B

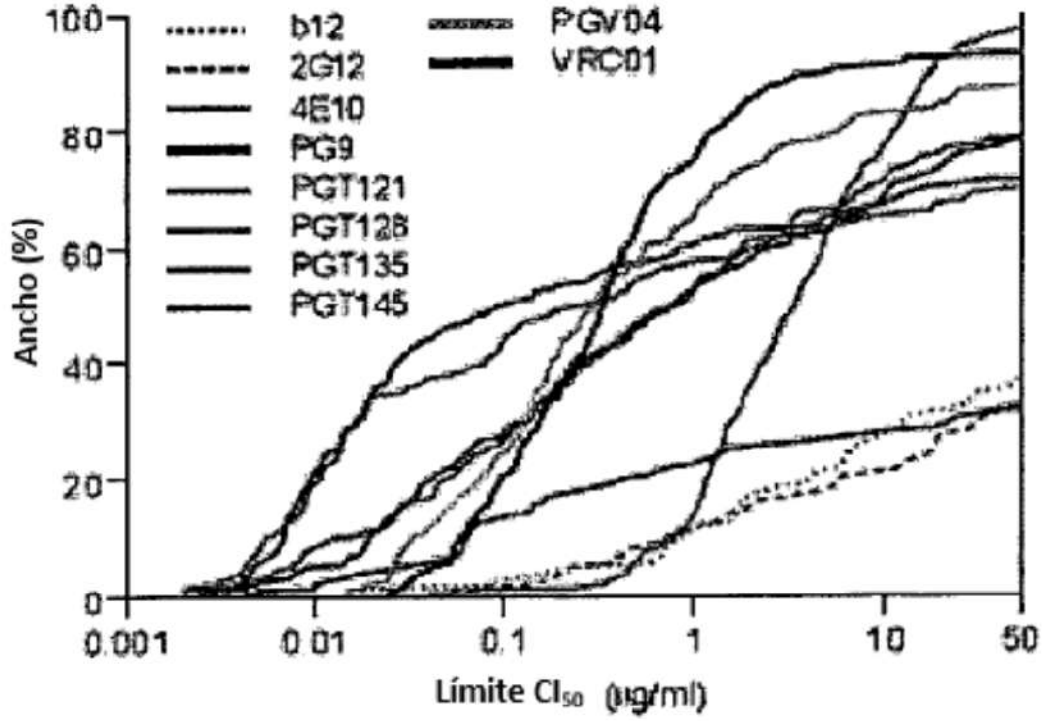
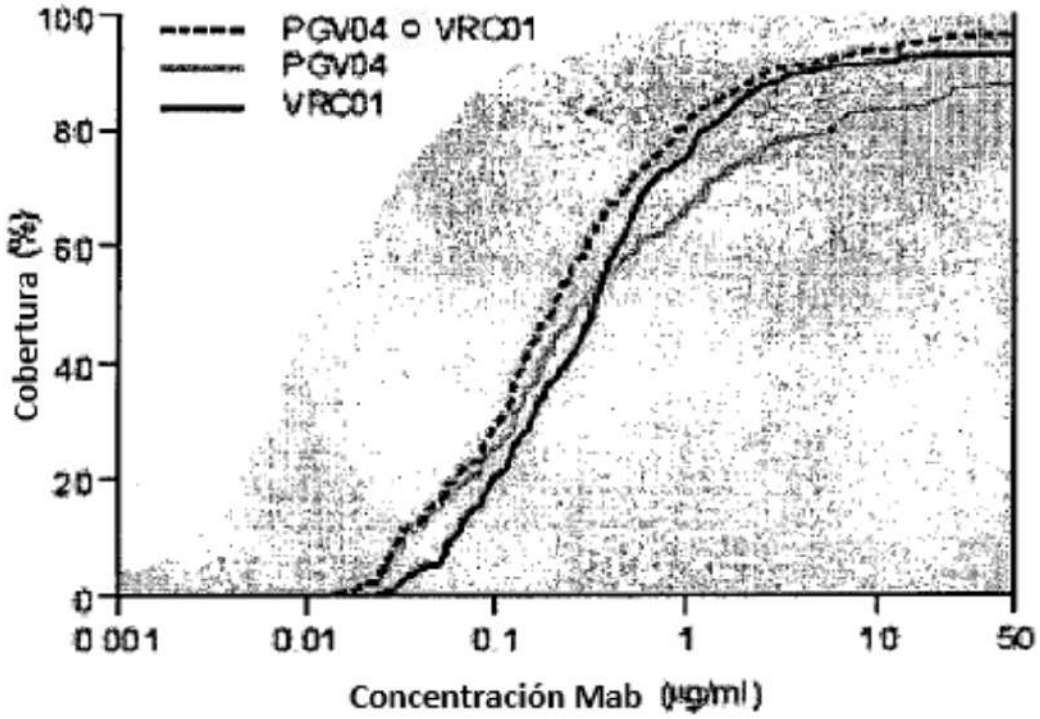

100
80
60
40
20
0
Ancho (%)
b12
2G12
4E10
PG9
PGT121
PGT128
PGT135
PGT145
PGV04
VRC01
0.001
0.01
0.1
1
10
50
Límite CI50 (µg/ml)

FIGURA 33

C


PGV04 o VRC01
PGV04
VRC01
Cobertura (%)
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
50
Concentración Mab (µg/ml)

D

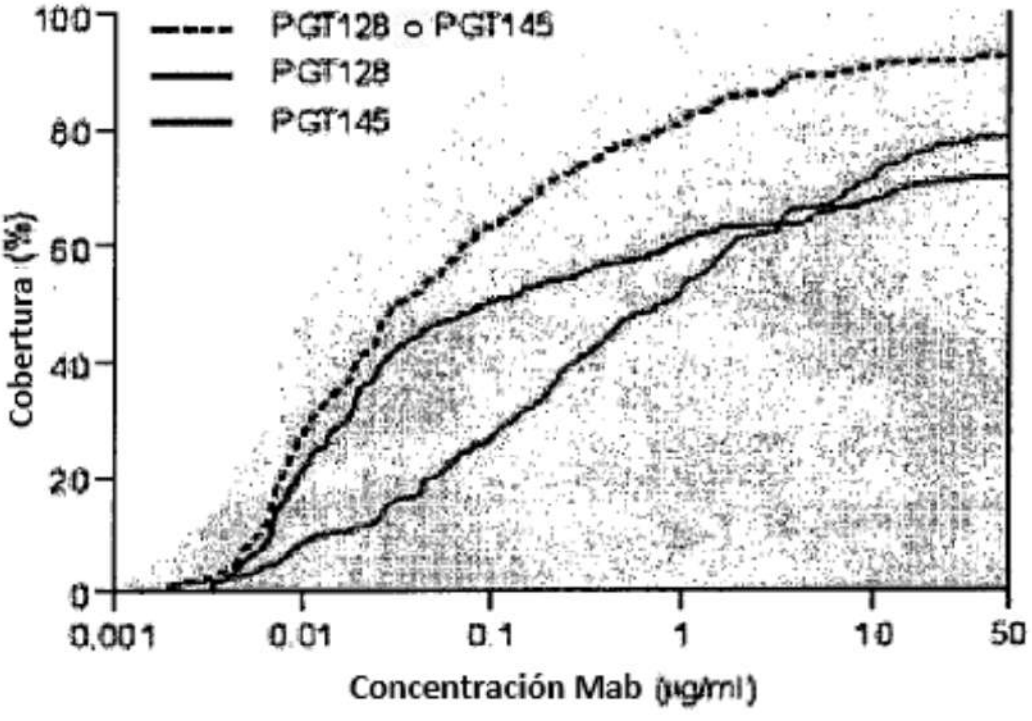

PGT128 o PGT145
PGT128
PGT145
Cobertura (%)
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
50
Concentración Mab (µg/ml)

FIGURA 34

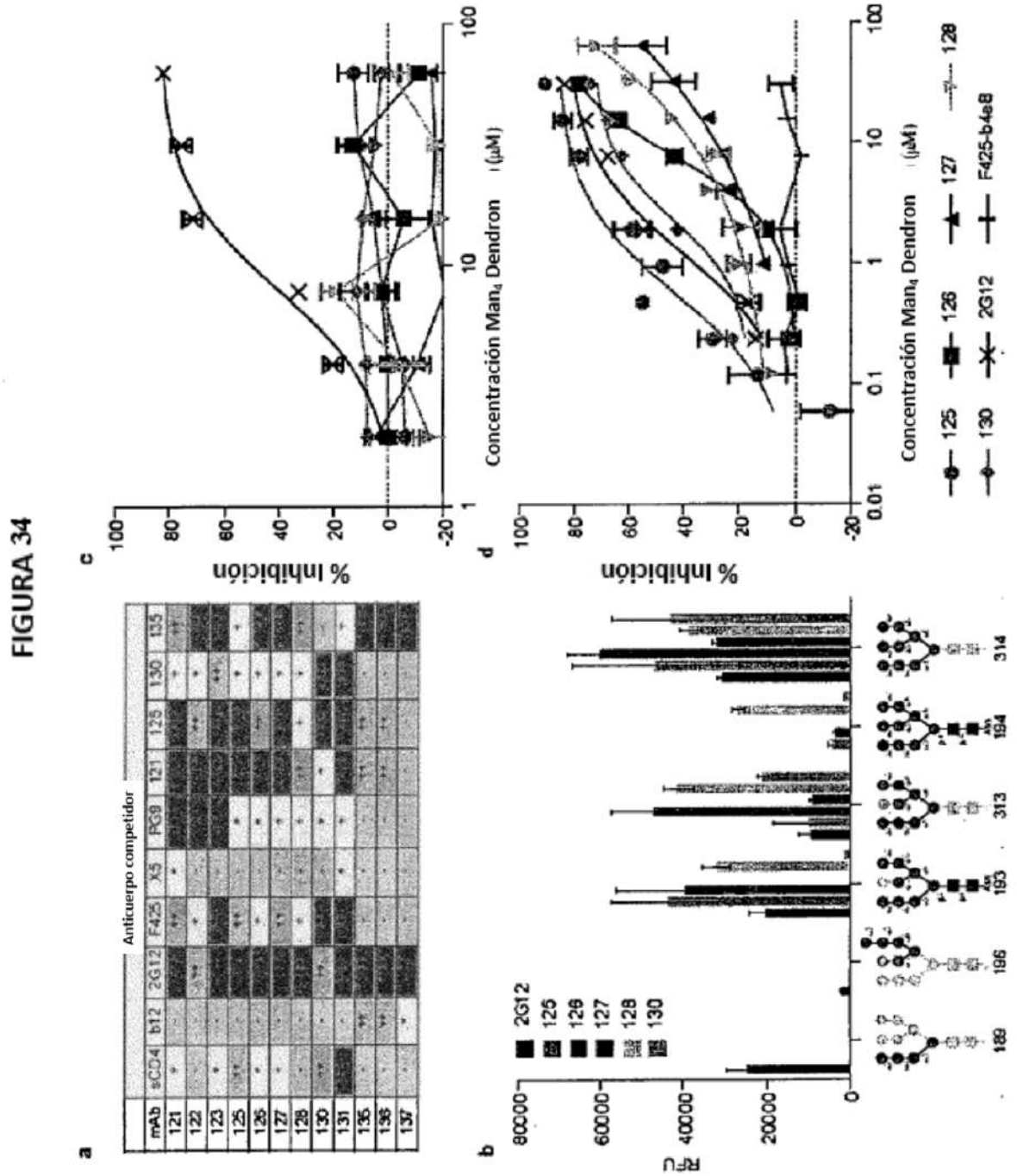

a
Anticuerpo competidor
mAb
sCD4
b12
2G12
F425
X5
PG9
121
125
130
135
121
122
123
125
126
127
128
130
131
135
136
137
b
RFU
80000
60000
40000
20000
0
2G12
125
126
127
128
130
189
186
193
313
194
314
c
% Inhibición
100
80
60
40
20
0
-20
1
10
100
d
% Inhibición
Concentración Man4 Dendron (μM)
0.01
0.1
1
10
100
125
126
127
128
130
2G12
F425-b4e8

FIGURA 35

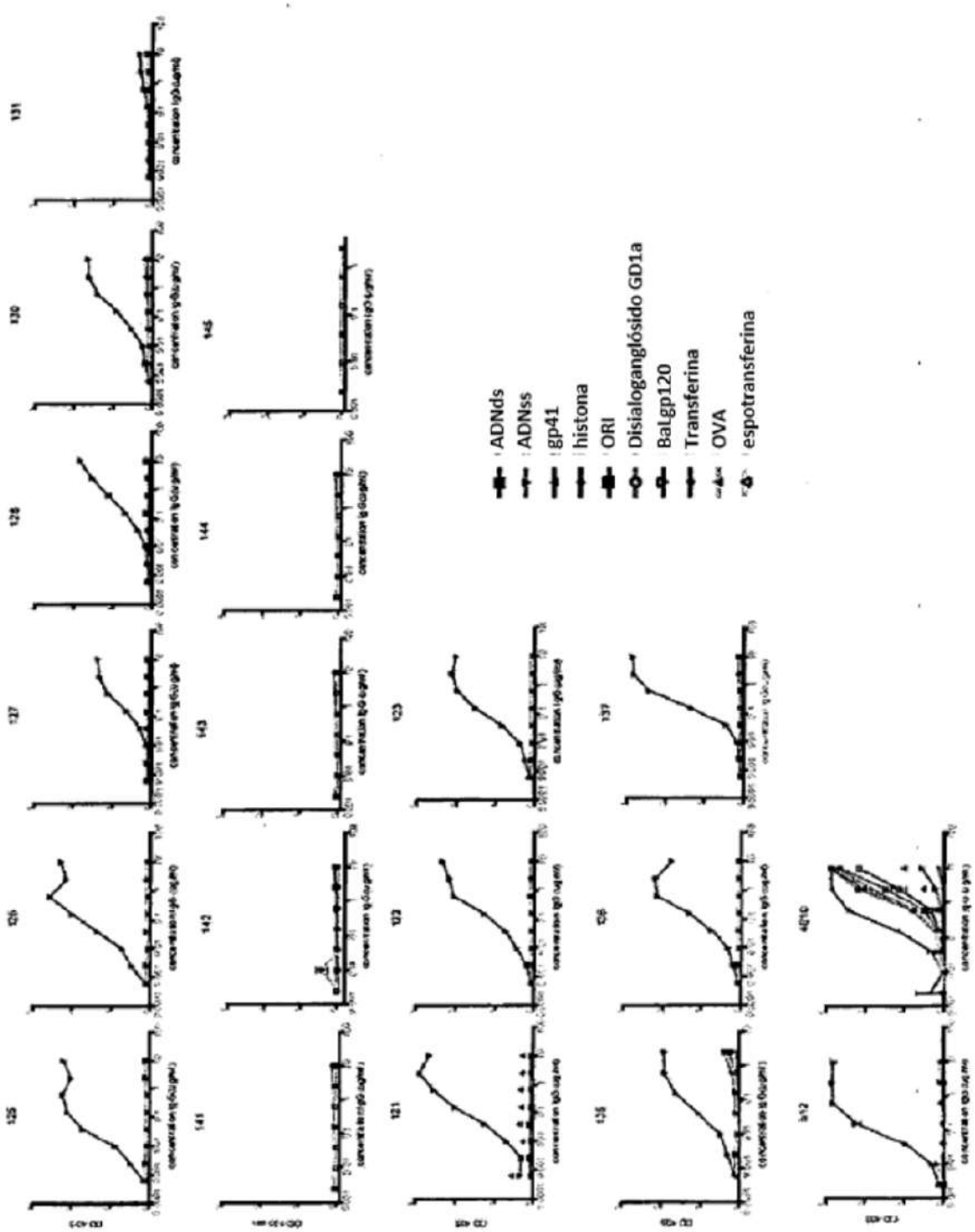

ADNds
ADNss
gp41
histona
ORI
Disialoganglósido GD1a
BaLgp120
Transferina
OVA
espotransferina

FIGURA 35

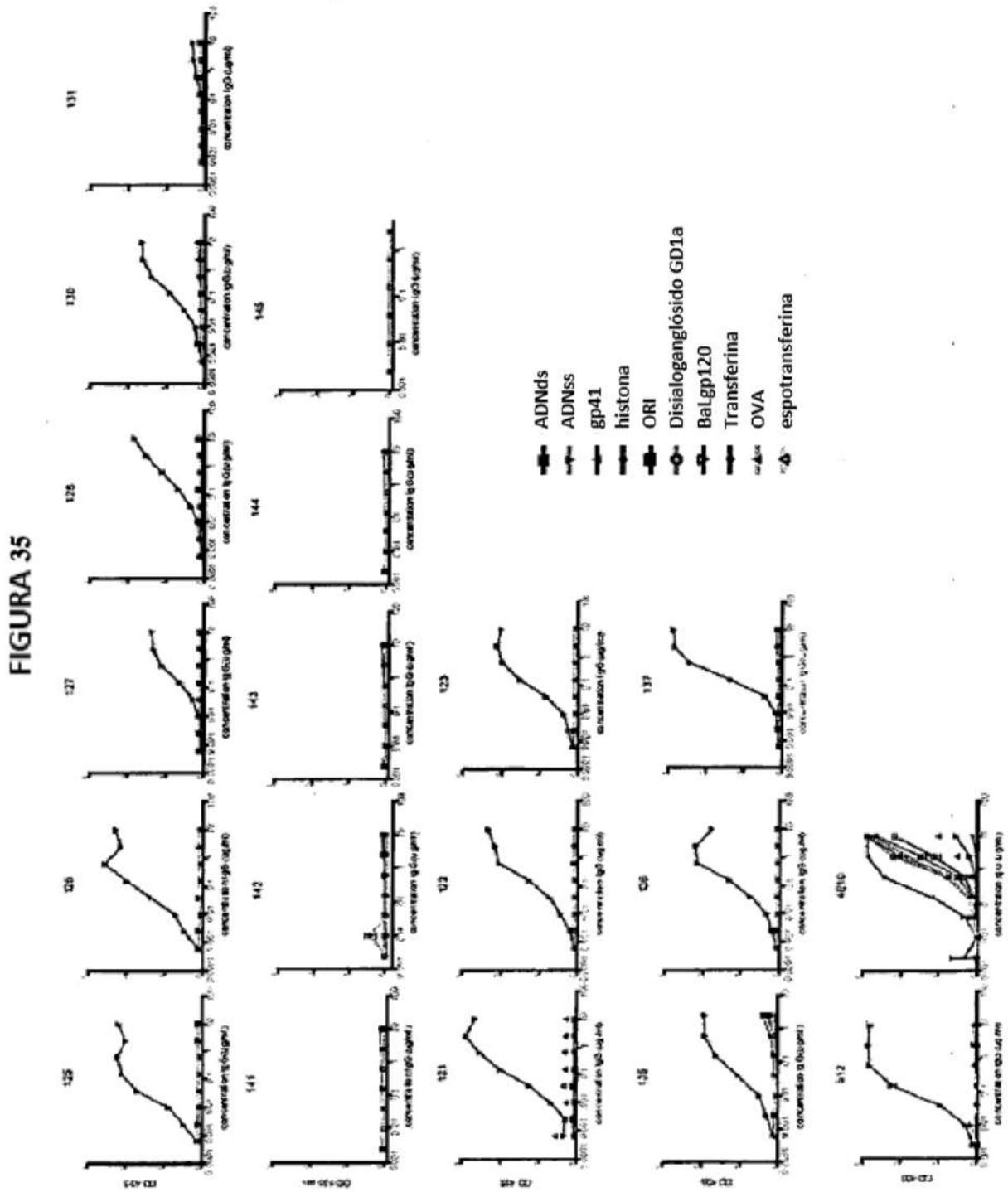

ADNds
ADNss
gp41
histona
ORI
Disialoganglósido GD1a
Balgp120
Transferina
OVA
espotransferina

FIGURA 36

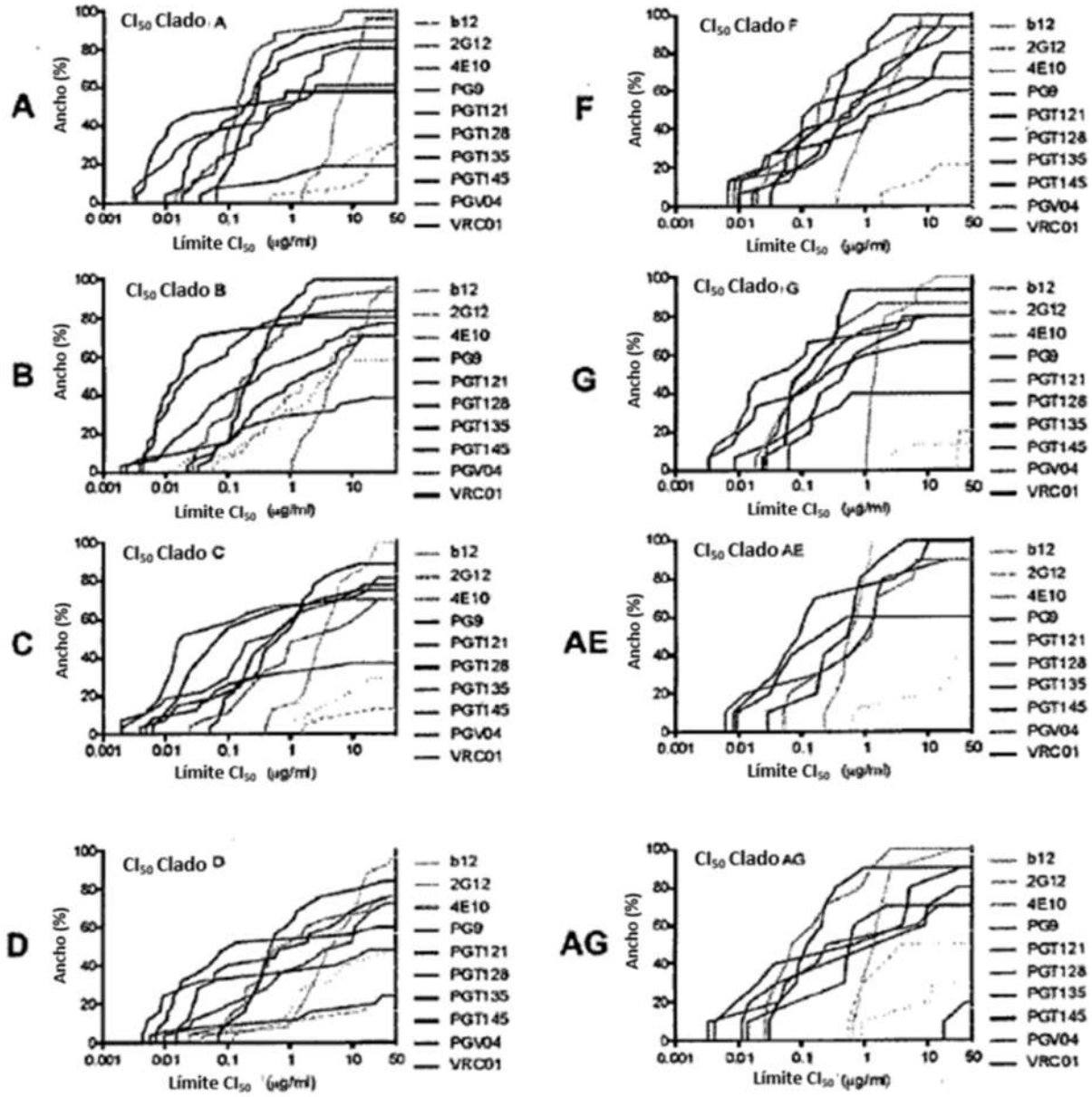

A
CI_{50} Clado A
B
CI_{50} Clado B
C
CI_{50} Clado C
D
CI_{50} Clado D
F
CI_{50} Clado F
G
CI_{50} Clado G
AE
CI_{50} Clado AE
AG
CI_{50} Clado AG
Ancho (%)
Límite CI_{50} (µg/ml)
b12
2G12
4E10
PG9
PGT121
PGT128
PGT135
PGT145
PGV04
VRC01

FIGURA 37

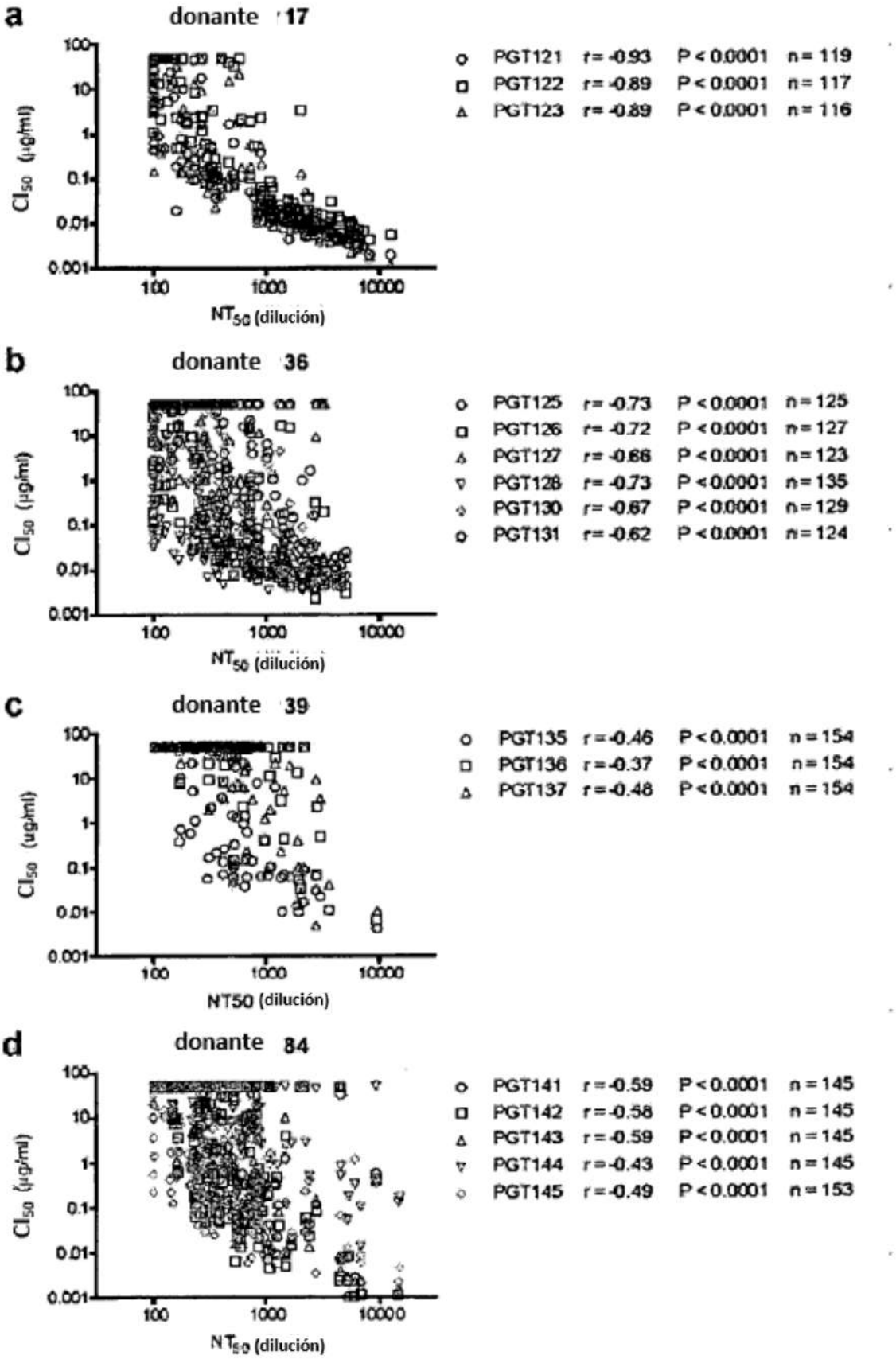

a
donante 17
CI50 (µg/ml)
NT50 (dilución)
PGT121 r= -0.93 P < 0.0001 n= 119
PGT122 r= -0.89 P < 0.0001 n= 117
PGT123 r= -0.89 P < 0.0001 n= 116
b
donante 36
CI50 (µg/ml)
NT50 (dilución)
PGT125 r= -0.73 P < 0.0001 n= 125
PGT126 r= -0.72 P < 0.0001 n= 127
PGT127 r= -0.66 P < 0.0001 n= 123
PGT128 r= -0.73 P < 0.0001 n= 135
PGT130 r= -0.67 P < 0.0001 n= 129
PGT131 r= -0.62 P < 0.0001 n= 124
c
donante 39
CI50 (ug/ml)
NT50 (dilución)
PGT135 r= -0.46 P < 0.0001 n= 154
PGT136 r= -0.37 P < 0.0001 n= 154
PGT137 r= -0.48 P < 0.0001 n= 154
d
donante 84
CI50 (µg/ml)
NT50 (dilución)
PGT141 r= -0.59 P < 0.0001 n= 145
PGT142 r= -0.58 P < 0.0001 n= 145
PGT143 r= -0.59 P < 0.0001 n= 145
PGT144 r= -0.43 P < 0.0001 n= 145
PGT145 r= -0.49 P < 0.0001 n= 153

FIGURA 38

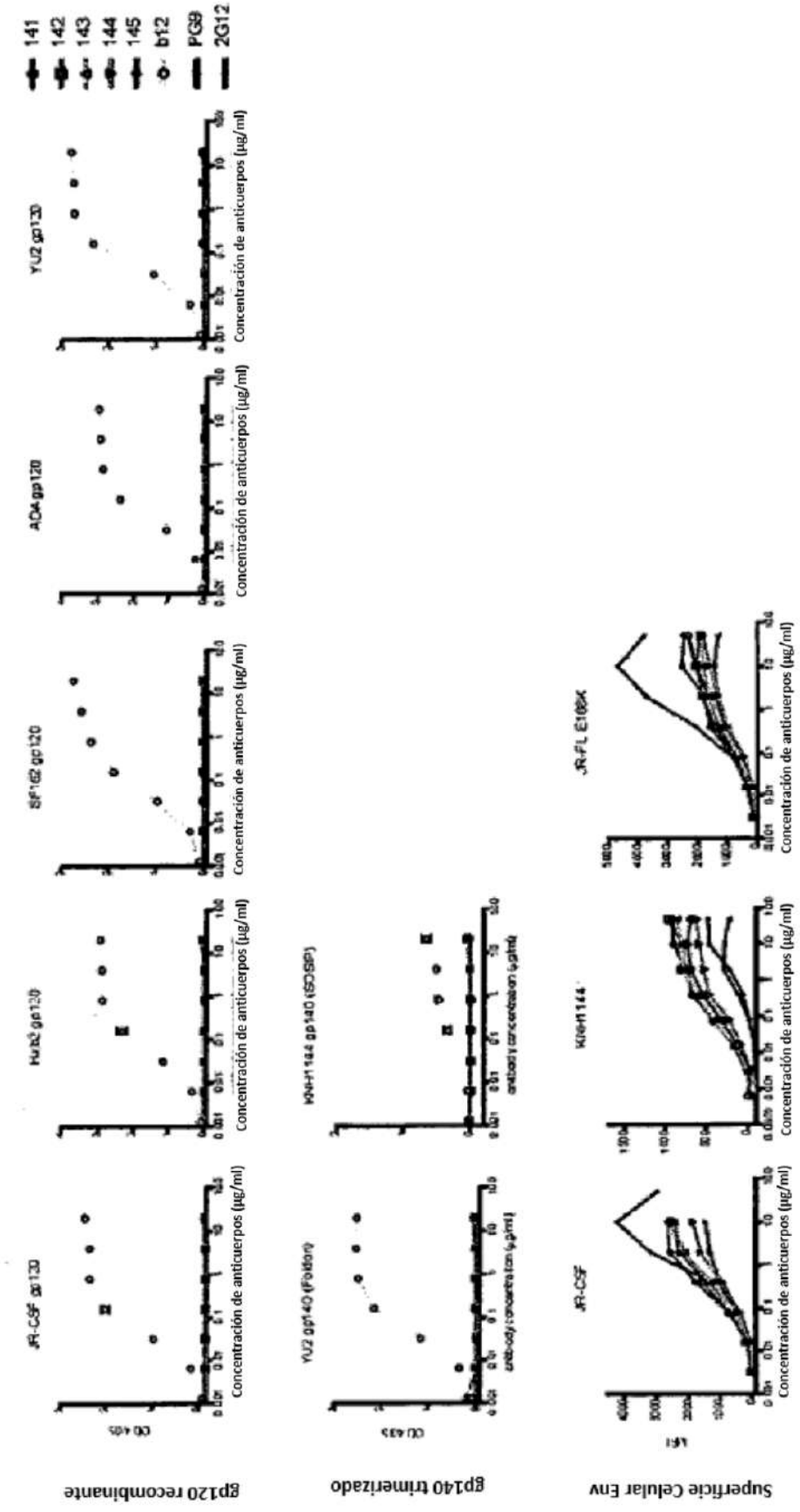

A)
gp120 recombinante
gp140 trimerizado
B)
Superficie Celular Env
JR-CSF gp120
KNH1144 gp140 (SOSIP)
JR-FL E168K
AD4 gp120
Concentración de anticuerpos (µg/ml)
141
142
143
144
145
b12
PG9
2G12

FIGURA 39

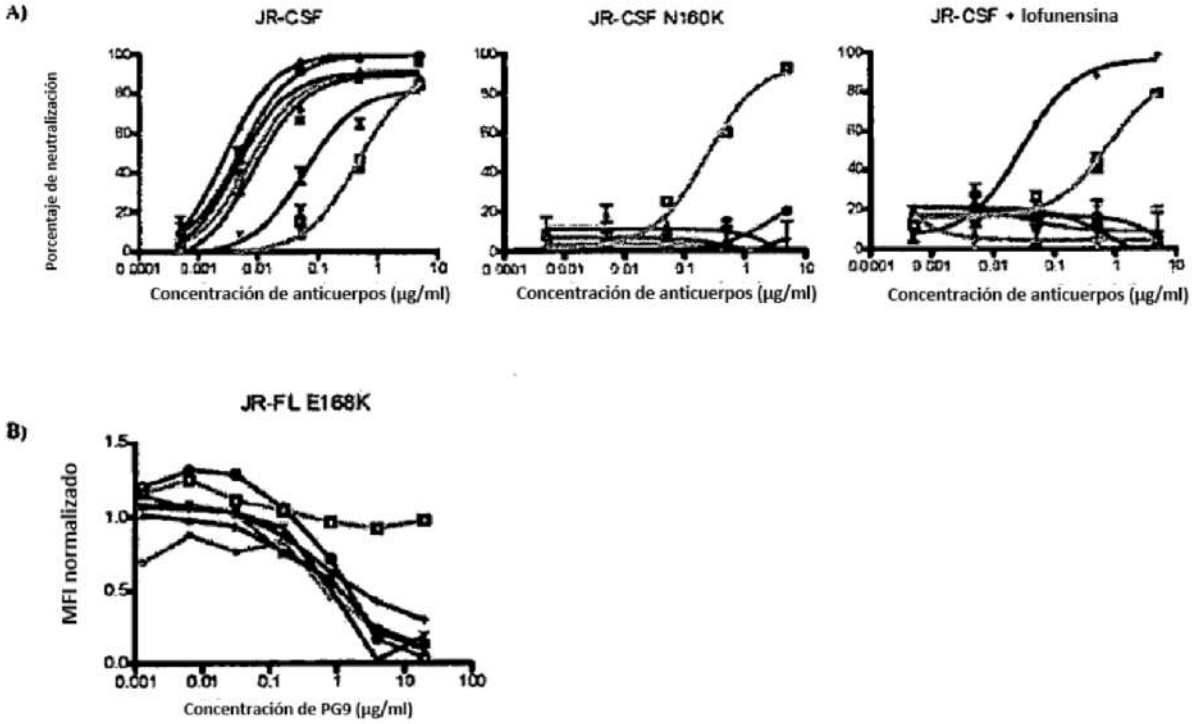

A)
JR-CSF
JR-CSF N160K
JR-CSF + lofunensina
Porcentaje de neutralización
Concentración de anticuerpos (µg/ml)
Concentración de anticuerpos (µg/ml)
Concentración de anticuerpos (µg/ml)
B)
JR-FL E168K
MFI normalizado
Concentración de PG9 (µg/ml)

FIGURA 40

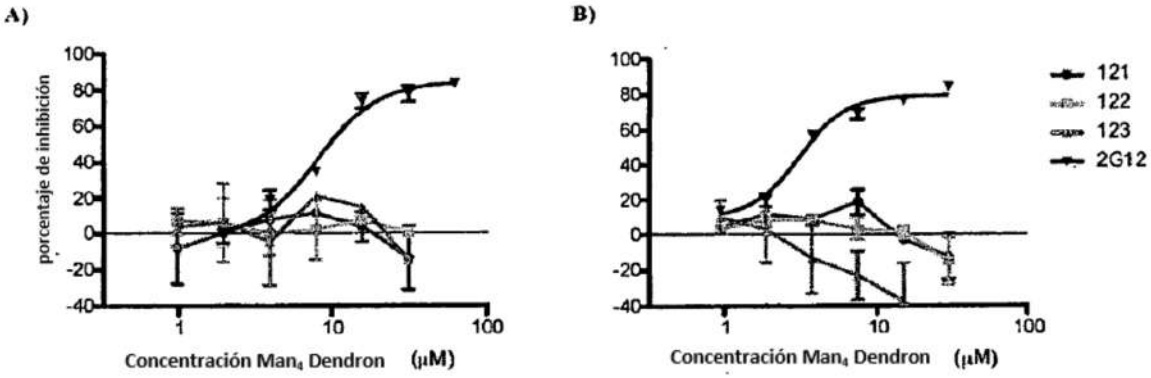

A)
B)
porcentaje de inhibición
100
80
60
40
20
0
-20
-40
1
10
100
Concentración Man4 Dendron (µM)
121
122
123
2G12

FIGURA 41

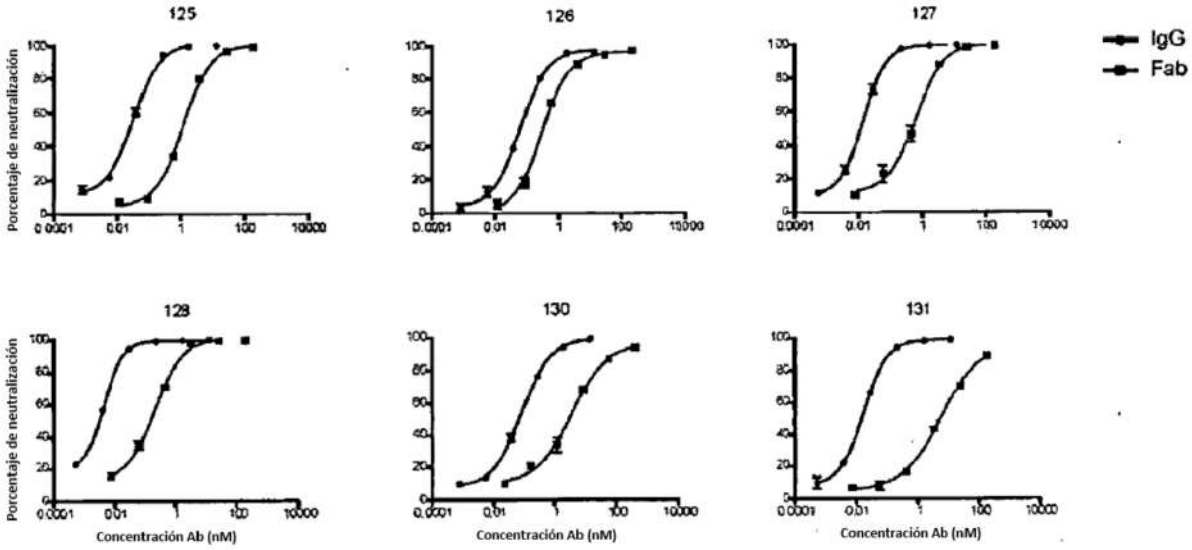

125
126
127
128
130
131
IgG
Fab
Porcentaje de neutralización
Concentración Ab (nM)

FIGURA 42

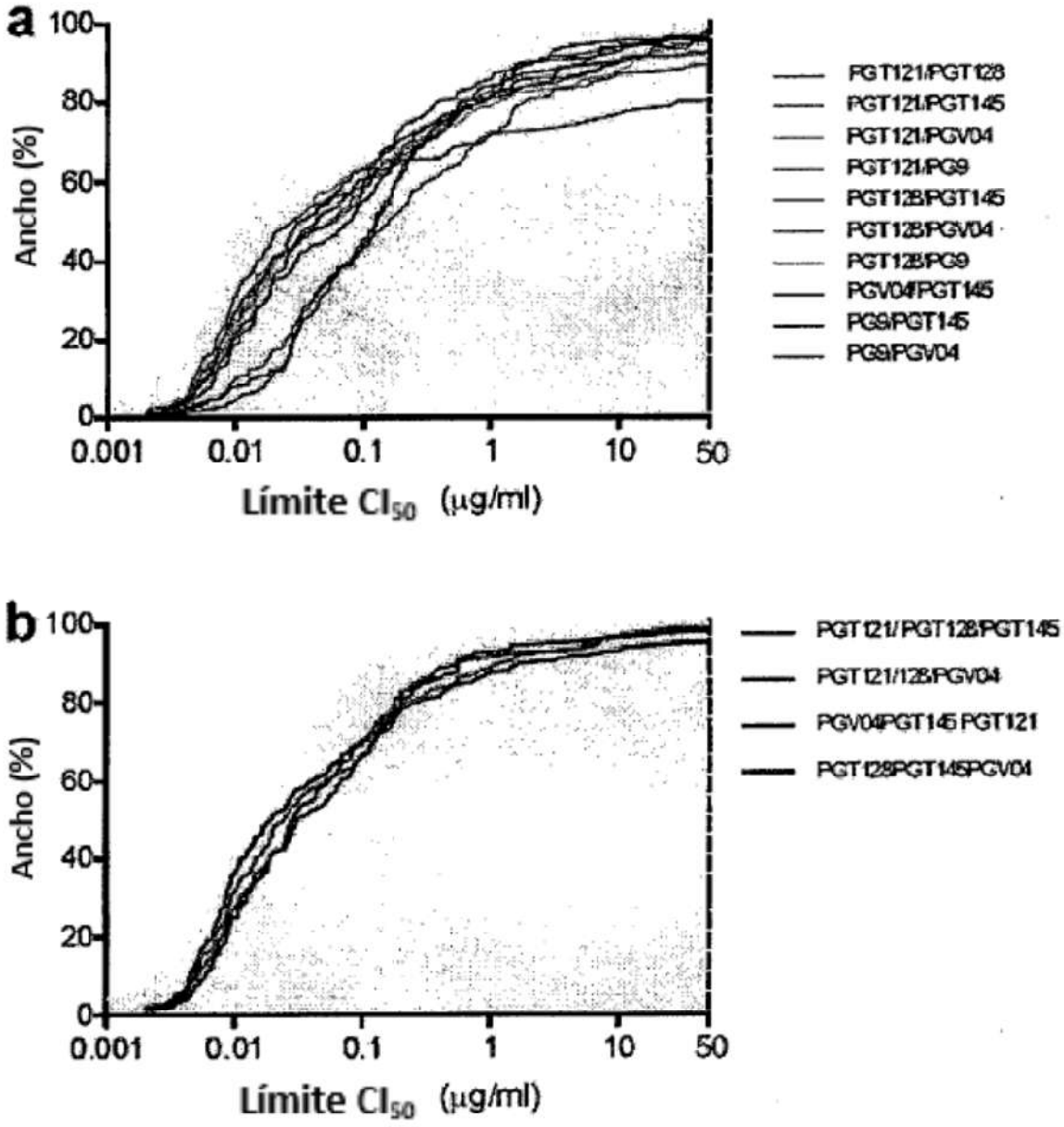

a
Ancho (%)
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
50
Límite CI50 (µg/ml)
PGT121/PGT128
PGT121/PGT145
PGT121/PGV04
PGT121/PG9
PGT128/PGT145
PGT128/PGV04
PGT128/PG9
PGV04/PGT145
PG9/PGT145
PG9/PGV04
b
Ancho (%)
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
50
Límite CI50 (µg/ml)
PGT121/PGT128/PGT145
PGT121/128/PGV04
PGV04/PGT145 PGT121
PGT128/PGT145/PGV04

FIGURA 43

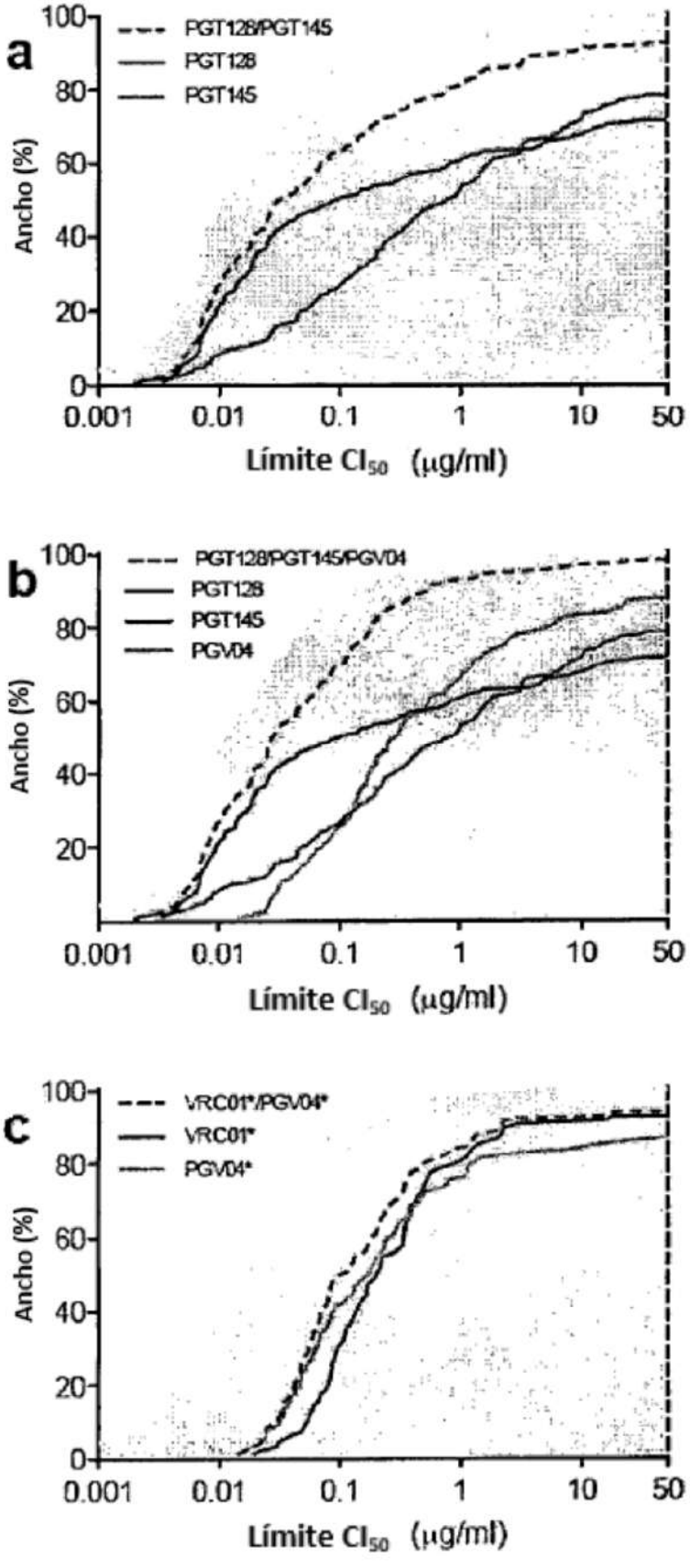
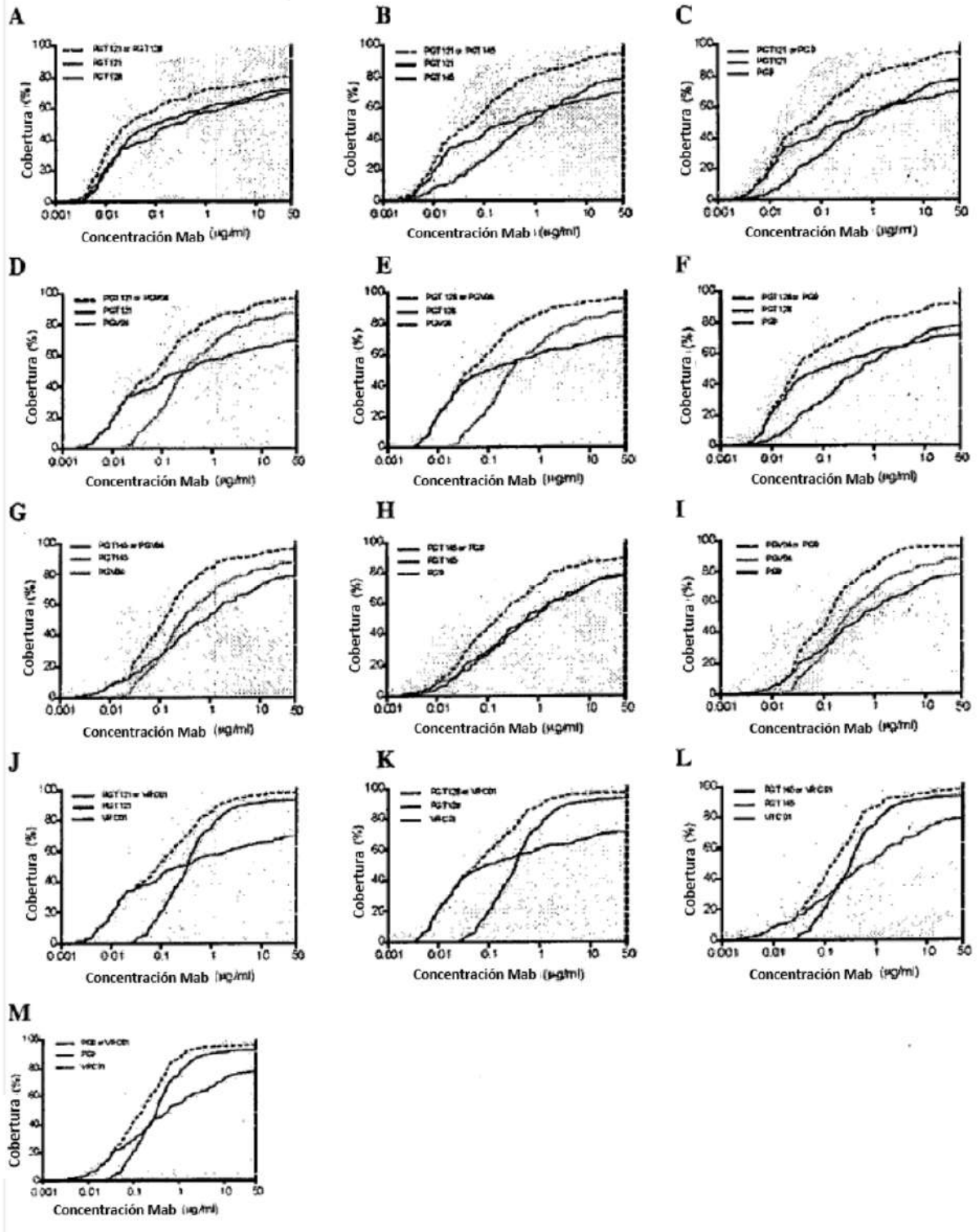

a
PGT128/PGT145
PGT128
PGT145
Ancho (%)
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
50
Límite CI50 (µg/ml)
b
PGT128/PGT145/PGV04
PGT128
PGT145
PGV04
Ancho (%)
Límite CI50 (µg/ml)
c
VRC01*/PGV04*
VRC01*
PGV04*
Ancho (%)
Límite CI50 (µg/ml)

FIGURA 44


A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
Cobertura (%)
Concentración Mab (µg/ml)
0.001
0.01
0.1
1
10
50