MD 4716 B1 2020.10.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4716** (13) **B1**

(51) **Int.Cl:** ***A61K 39/395*** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE

In termen de 6 luni de la data publicării menţiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenţie, orice persoană poate face opoziţie la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: a 2017 0031
(22) Data depozit: 2015.08.17

(31) Nr.: 62/039081; 62/171319
(32) Data: 2014.08.19; 2015.06.05
(33) Ţara: US; US
(41) Data publicării cererii:
2017.07.31, BOPI nr. 7/2017

(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
2020.10.31, BOPI nr. 10/2020

(85) 2017.03.15

(86) PCT/US2015/045481, 2015.08.17

(87) WO 2016/028672 A1, 2016.02.25

(71) Solicitant: MERCK SHARP & DOHME CORP., US

(72) Inventatori: LIANG Linda, US; FAYADAT-DILMAN Laurence, US; MALEFYT Rene De Waal, NL; RAGHUNATHAN Gopalan, US

(73) Titular: MERCK SHARP & DOHME CORP., US

(74) Mandatar autorizat: ANDRIEŞ Ludmila

(54) Anticorpi anti-LAG3 şi fragmente de legare a antigenului

(57) Rezumat:

1

Invenţia se referă la anticorpi şi la fragmente de legare ale acestora la antigen, care specific se leagă cu LAG3 umane sau de maimuţă cynomolgus, precum şi la lanţurile lor de imunoglobulină şi polinucleotide, care le codifică.

Invenţia include vaccinuri, care conţin aceşti anticorpi şi fragmente, precum şi compoziţii cu conţinut de aceşti anticorpi şi fragmente, de exemplu, care conţin anticorpi anti-PD1. De asemenea, sunt prevăzute metode

2

de tratament sau de prevenire a unei tumori maligne sau a unei infecţii cu folosirea unor asemenea compoziţii. Mai mult ca atât, metodele de expresie recombinantă a anticorpilor şi fragmentelor sunt parte a prezentei invenţii.

Secvenţe: 470
Revendicări: 28
Figuri: 12

MD 4716 B1 2020.10.31

(54) Anti-LAG3 antibodies and antigen-binding fragments

(57) Abstract:

1

The invention relates to antibodies and antigen-binding fragments thereof that specifically bind to human or cynomolgus monkey LAG3 as well as immunoglobulin chains thereof and polynucleotides encoding the same.

Vaccines including such antibodies and fragments as well as compositions comprising the antibodies and fragments (e.g., including anti-PD1 antibodies) are included in

2

the invention. Methods for treating or preventing cancer or infection using such compositions are also provided. In addition, methods for recombinant expression of the antibodies and fragments are part of the present invention.

Sequences: 470
Claims: 28
Fig.: 12

(54) Антитела анти-LAG3 и антигенсвязывающие фрагменты

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к антителам и их антигенсвязывающим фрагментам, которые специфически связываются с LAG3 человека или яванской макаки, а также к их иммуноглобулиновым цепям и полинуклеотидам, кодирующим их.

Изобретение включает вакцины, которые содержат эти антитела и фрагменты, а также композиции с содержанием этого антитела и фрагменты, например, включающие антитела анти-PD1.

2

Также предусматриваются способы лечения или предупреждения злокачественной опухоли или инфекции с использованием таких композиций. Кроме того, способы рекомбинантной экспрессии антител и фрагментов являются частью настоящего изобретения.

Последовательности: 470
П. формулы: 28
Фиг.: 12

Descriere:
(Descrierea se publică în redacţia solicitantului)

Prezenta invenţie se referă la anticorpi anti-LAG3, precum şi la utilizarea anticorpilor prezentei invenţii în tratamentul bolilor, cum ar fi cancerul şi infecţii.

LAG3 (CD223) este o moleculă de suprafaţă celulară exprimată pe celule T activate [1], celule NK [2], celule B [3] şi celule dendritice plasmacitoide [4], care joacă un rol important în funcţionarea acestor subseturi de limfocite. În plus, interacţiunea dintre LAG3 şi ligandul său major, MHC clasa II, se crede că joacă un rol în modularea funcţiei celulelor dendritice [5]. Studiile preclinice recente au documentat un rol pentru GAL-3 in epuizarea celulelor T CD8 [6].

Ca şi în cazul infecţiei cronice virale, celulele T $CD4^+$ şi CD8 tumoro-antigen specifice manifestă funcţie efectoare redusă şi un fenotip epuizat, caracterizat prin producţie redusă de citokine proinflamatorii şi hiporeactivitate la restimulare antigenică. Aceasta se mediază prin mecanisme celulare extrinseci, cum ar fi celulele T reglatoare (Treg) şi mecanisme intrinseci celulare, cum ar fi molecule inhibitoare, care sunt activate pe limfocite epuizate, care infiltrează tumoarea (TIL). Aceste mecanisme de inhibare reprezintă o barieră formidabilă pentru imunitatea antitumorală eficientă.

LAG este exprimată pe TIL lipsite de imunogenitate, sugerând că acestea contribuie la suprimarea imună mediată tumoral. Inhibarea LAG3 poate conduce la activarea crescută a celulelor T antigen specific, obţinând un beneficiu terapeutic. Există o necesitate în domeniu pentru anticorpi terapeutici cu eficacitate majorată, care ar fi antagonişti activităţii LAG3, care pot fi utilizaţi pentru a genera un răspuns imun puternic la tumori.

Prezenta invenţie se referă la un anticorp sau la un fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, un anticorp, un fragment de legare la antigen, anticorpi monoclonali, anticorpi policlonali, un anticorp multispecific, un anticorp umanizat, un anticorp izolat sau fragment al acestuia de legare la antigen, un anticorp antagonist umanizat, un anticorp complet uman, un anticorp himeric şi un anticorp camelizat cu un singur domeniu), care leagă în mod specific LAG3 (de exemplu, uman şi/sau de la Macaqa fascicularis, de exemplu, SEQ ID NR: 443 sau 445), cuprinzând: o regiune variabilă a lanţului greu al imunoglobulinei, având cel puţin 78.99% identitate a secvenţei de aminoacizi cu aminoacizii 1-119 din SEQ ID NR: 106; şi/sau o regiune variabilă a lanţului uşor de imunoglobulină, având cel puţin 78,38% identitate a secvenţei de aminoacizi cu aminoacizii 1-111 din SEQ ID NR: 224.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragmentul acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, cuprinde lanţul greu şi lanţul uşor al imunoglobulinei (de exemplu, domeniile variabile ale lanţul greu şi lanţului uşor sau lanţul greu şi uşor al CDR) Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 sau Ab9, aşa cum este prezentat aici.

Prezenta invenţie se referă la un anticorp sau la un fragment al acestuia de legare la antigen, care leagă specific LAG3 (de exemplu, LAG3 umană sau de maimuţă cynomolgus), care conţine (a) CDR1, CDR2 şi CDR3 ale domeniului V_L al unui lanţ de imunoglobulină, care conţine secvenţa aminoacidă prezentă în SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 57, 59, 61, 63, 65, 101, 126, 130, 132, 136, 138, 208, 210, 224, 226, 228, 230, 232, 241, 257, 259, 261, 263, 351, 369, 371, 373, 375, 401, 403, 405, 426, 427, 450-453 sau 459-461; şi/sau (b) CDR1, CDR2 şi CDR3 ale unui domeniu V_H al unui lanţ de imunoglobulină, care conţine secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 2, 12, 22, 32, 45, 47, 49, 51 , 53, 55, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 103, 106, 108, 110, 112, 114 , 116, 118, 120, 122, 124, 128, 134, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174 , 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 234, 235, 237 , 239, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297 , 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347 , 349, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 406-419, 434-442 , 448, 449, 462, 463 sau 464.

Prezenta invenţie se referă, de asemenea, la un anticorp sau la un fragment al acestuia de legare la antigen, care leagă specific LAG3 (de exemplu, umană sau de maimuţă cynomolgus), care conţine (1) un domeniu variabil al lanţului uşor, care conţine CDR-L1, care conţine secvenţa de aminoacizi: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38); CDR-L2, care conţine secvenţa de aminoacizi: GASNLES (SEQ ID NR: 39) şi CDR-L3, care conţine secvenţa de aminoacizi: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40) şi/sau domeniul variabil al lanţului greu, care conţine: CDR-H1,

care conţine secvenţa de aminoacizi: DYNVD (SEQ ID NR: 33); CDR-H2, care conţine secvenţa de aminoacizi: DINPNNGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 458) şi CDR-H3, care conţine secvenţa de aminoacizi: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35) sau (2) un domeniu variabil al lanţului uşor conţinând CDR-L1, care conţine secvenţa de aminoacizi: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38); CDR-L2, care conţine secvenţa de aminoacizi: GASNLES (SEQ ID NR: 39) şi CDR-L3, care conţine secvenţa de aminoacizi: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40) şi/sau un domeniu variabil al lanţului greu conţinând CDR-H1, care conţine secvenţa de aminoacizi: DYNVD (SEQ ID NR: 33); CDR-H2, care conţine secvenţa de aminoacizi: DINPNSGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 456) şi CDR-H3, care conţine secvenţa de aminoacizi: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35) sau (3) un domeniu variabil al lanţului uşor care conţine: CDR-L1, care conţine secvenţa de aminoacizi:KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38); CDR-L2, care conţine secvenţa de aminoacizi: GASNLES (SEQ ID NR: 39) şi CDR-L3, care conţine secvenţa de aminoacizi: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40) şi/sau un domeniu variabil al lanţului greu cuprinzând CDR-H1, care conţine secvenţa de aminoacizi: DYNVD (SEQ ID NR: 33); CDR-H2, care conţine secvenţa de aminoacizi: DINPNDGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 457) şi CDR-H3, care conţine secvenţa de aminoacizi: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35) sau (4) un domeniu variabil al lanţului uşor cuprinzand CDR-L1, care conţine secvenţa de aminoacizi: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38); CDR-L2, care conţine secvenţa de aminoacizi: GASNLES (SEQ ID NR: 39) şi CDR-L3, care conţine secvenţa de aminoacizi: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40) şi/sau un domeniu variabil al lanţului greu, care conţine: CDR-H1, care conţine secvenţa de aminoacizi: DYNVD (SEQ ID NR: 33); CDR-H2, care conţine secvenţa de aminoacizi: DINPNQGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 455) şi CDR-H3, care conţine secvenţa de aminoacizi: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35) sau (5) un domeniu variabil al lanţului uşor cuprinzând CDR-L1, care conţine secvenţa de aminoacizi: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38); CDR-L2, care conţine secvenţa de aminoacizi: GASNLES (SEQ ID NR: 39) şi CDR-L3, care conţine secvenţa de aminoacizi: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40) şi/sau un domeniu variabil al lanţului greu, care conţine: CDR-H1, care conţine secvenţa de aminoacizi: DYNVD (SEQ ID NR: 33); CDR-H2, care conţine secvenţa de aminoacizi: DINPNGGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 454) şi CDR-H3, care conţine secvenţa de aminoacizi: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35).

Intr-o realizare a prezentei invenţii anticorpul sau un fragment al acestuia care leagă în mod specific LAG3 (de exemplu, LAG3 umană sau de maimuţă cynomolgus), conţine CDR ale diferitor regiuni variabile ale lanţului uşor şi/sau lanţului greu şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi complete cu regiunea variabilă, adică variabilitatea în lanţ are loc in afara CDR, de exemplu, (1) lanţul uşor al imunoglobulinei conţine CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi SEQ ID NO: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 126 sau cu aminoacizii 21-131 ai acestora şi/sau lanţul greu al imunoglobulinei care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 106 sau aminoacizii 1-119 ai acestora şi care au cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezent în SEQ ID NR: 106 sau aminoacizii 1-119 ai acestora; (2) lanţul uşor al imunoglobulinei cuprinzând CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi/sau lanţul greu al imunoglobulinei care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 al imunoglobulinei, cuprinzând secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 108 sau aminoacizii 1-119 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 108 sau aminoacizii 1-119 ai acestora; (3) lanţul uşor al imunoglobulinei cuprinzând CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi/sau lanţul greu al imunoglobulinei care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 al imunoglobulinei, cuprinzând secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 110 sau aminoacizii 1-119 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 110 sau aminoacizii 1-119 ai acestora; (4) lanţul uşor al imunoglobulinei cuprinzând CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi/sau lanţul greu al imunoglobulinei care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 al imunoglobulinei,

conţinând secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 112 sau aminoacizii 1-119 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 112 sau aminoacizii 1-119 ai acestora; (5) lanţul uşor al imunoglobulinei cuprinzând CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi/sau lanţul greu al imunoglobulinei, care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR -H3 al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 114 sau aminoacizii 1-119 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 114 sau aminoacizi 1-119 ai acestora; (6) lanţul uşor al imunoglobulinei cuprinzand CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 a imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi/sau lanţul greu al imunoglobulinei, care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 al imunoglobulinei cuprinzând secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 116 sau aminoacizii 1-119 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 116 sau aminoacizii 1-119 ai acestora; (7) lanţul uşor al imunoglobulinei conţinând CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi/sau lanţul greu al imunoglobulinei care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 al imunoglobulinei, cuprinzând secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 118 sau aminoacizii 1-119 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 118 sau aminoacizii 1-119 ai acestora; (8) lanţul uşor al imunoglobulinei conţinând CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi/sau lanţul greu al imunoglobulinei, care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 al imunoglobulinei, cuprinzând secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 120 sau aminoacizii 1-119 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 120 sau aminoacizii 1-119 ai acestora şi/sau (9) lanţul uşor al o imunoglobulinei cuprinzând CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 126 sau aminoacizii 21-131 ai acestora şi/sau lanţul greu al imunoglobulinei care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 al imunoglobulinei, conţinând secvenţă de aminoacizi SEQ ID NR: 122 sau aminoacizii 1-119 ai acestora şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi cu secvenţa de aminoacizi prezentă în SEQ ID NR: 122 sau aminoacizii 1-119 ai acestora.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul sau fragmentul de legare la antigen conţine diverse regiuni variabile ale lanţului greu matur şi/sau lanţului uşor matur al imunoglobulinei şi având cel puţin 90% identitate a secvenţei de aminoacizi complete a regiunii variabile a imunoglobulinei netransformate (inclusiv secvenţa semnal), adică variabilitatea are loc în afara secvenţelor de lanţ de imunoglobuline mature.

Prezenta invenţie se referă la un anticorp sau un fragment al acestuia de legare la antigen, care leagă în mod specific LAG3 (de exemplu, LAG3 umană sau de maimuţă cynomolgus), care conţine un domeniu V_L matur sau neprocesat sau un lanţ uşor al imunoglobulinei din SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37 , 57, 59, 61, 63, 65, 101, 126, 130, 132, 136, 138, 208, 210, 224, 226, 228, 230, 232, 241, 257, 259, 261, 263, 351, 369 , 371, 373, 375, 401, 403, 405, 426, 427, 451-453 sau 459-461 şi/sau domeniu V_H matur sau neprocesat sau un lanţ greu al imunoglobulinei din SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 67, 69, 71, 73, 75, 77 , 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 128, 134, 140 , 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190 , 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 234, 235, 237, 239, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255 , 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313 , 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365 , 367, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 406-419, 434-442, 448, 449, 462, 463 sau 464. Intr–o variantă de realizare a invenţiei anticorpul sau fragmentul acestuia de legare la antigen conţine: (1) un domeniu variabil al lanţului

uşor care conţine: CDR-L1 care conţine secvenţa de aminoacizi: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38); CDR-L2 , care conţine secvenţa de aminoacizi: GASNLES (SEQ ID NR: 39) şi CDR-L3, care conţine secvenţa de aminoacizi: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40) şi/sau un domeniu variabil al lanţului greu, care conţine: CDR-Hl care conţine secvenţa de aminoacizi: DYNVD (SEQ ID NR: 33); CDR-H2 , care conţine secvenţa de aminoacizi: DiNPNNGGTiYAQKFQE (SEQ ID NR: 458) şi CDR-H3, care conţine secvenţa de aminoacizi: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35); sau (2) un domeniu variabil al lanţului uşor, care conţine: CDR-L1 care conţine secvenţa de aminoacizi: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38); CDR-L2, care conţine secvenţa de aminoacizi: GASNLES (SEQ ID NR: 39) şi CDR-L3, care conţine secvenţa de aminoacizi: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40) şi/sau un domeniu variabil al lanţului greu, care conţine: CDR-H1 care conţine secvenţa de aminoacizi: DYNVD (SEQ ID NR: 33); CDR-H2, care conţine secvenţa de aminoacizi: DINPNSGGT IYAQKFQE (SEQ ID NR: 456) şi CDR-H3, care conţine secvenţa de aminoacizi: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35) sau (3) un domeniu variabil al lanţului uşor, care conţine: CDR-L1 care conţine secvenţa de aminoacizi: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38); CDR-L2, care conţine secvenţa de aminoacizi: GASNLES (SEQ ID NR: 39) şi CDR-L3, care conţine secvenţa de aminoacizi: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40) şi/sau un domeniu variabil al lanţului greu, care conţine: CDR-H1 care conţine secvenţa de aminoacizi: DYNVD (SEQ ID NR: 33); CDR-H2, care conţine secvenţa de aminoacizi: DINPNDGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 457) şi CDR-H3, care conţine secvenţa de aminoacizi: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35) sau (4) un domeniu variabil al lanţului uşor, care conţine: CDR-L1 care conţine secvenţa de aminoacizi: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38); CDR-L2, care conţine secvenţa de aminoacizi: GASNLES (SEQ ID NR: 39) şi CDR-L3, care conţine secvenţa de aminoacizi: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40) şi/sau un domeniu variabil al lanţului greu, care conţine: CDR-H1 care conţine secvenţa de aminoacizi: DYNVD (SEQ ID NR: 33); CDR-H2, care conţine secvenţa de aminoacizi: DINPNQGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 455) şi CDR-H3, care conţine secvenţa de aminoacizi: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35) sau (5) un domeniu variabil al lanţului uşor, care conţine: CDR-L1 care conţine secvenţa de aminoacizi: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38); CDR-L2, care conţine secvenţa de aminoacizi: GASNLES (SEQ ID NR: 39) şi CDR-L3, care conţine secvenţa de aminoacizi: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40) şi/sau un domeniu variabil al lanţului greu, care conţine: CDR-H1 care conţine secvenţa de aminoacizi: DYNVD (SEQ ID NR: 33); CDR-H2, care conţine secvenţa de aminoacizi: DINPNGGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 454) şi CDR-H3, care conţine secvenţa de aminoacizi: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul sau fragmentul este glicozilat cu glicani N-legaţi modificaţi prin metode de inginerie cu drojdie sau glicani CHO N-legaţi. Opţional, oricare dintre anticorpii anti-LAG3 sau fragmentele de legare la antigen acestuia, conform prezentei invenţii se caracterizează prin una sau mai multe dintre următoarele proprietăţi: Inhibă legarea LAG3 la moleculele MHC clasa II; Concurează cu moleculele MHC clasa II pentru legarea LAG3; Leagă o ansă suplimentară LAG3; Leagă LAG3 cu K_D de circa 10^{-9} M până la aproximativ $2x10^{-12}$ M; se leagă la LAG3 nativ pe suprafaţa celulelor CD4+ şi/sau CD8+T; se leagă la LAG3 umană şi/sau de maimuţe cynomolgus; inhibă homodimerizarea LAG3; Stimulează producţia de celule T antigen-specifice de IL-2; marchează ţesutul amigdalian; nu marchează ţesutul creierului, inimii, rinichilor, ficatului, plămânilor, pancreasului şi/sau hipofizar; se leagă la LAG3 uman prin contactarea reziduurilor QEGAPAQL (aminoacizii 35-42 din SEQ ID NR: 443) şi RPARRADAGEYRAAVH (aminoacizii 137-152 din SEQ ID NR: 443) şi, opţional, reziduurilor DERGRQRGDFSLW (aminoacizii 123-135 din SEQ ID NR: 443) LAG3 sau reziduurilor SP IPLQDL (aminoacizii 45-53 din SEQ ID NR: 443) şi, opţional DERGRQRGDFSL (aminoacizii 123-134 din SEQ ID NR: 443) ale LAG3 sau reziduurilor HPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVL (aminoacizii 78-102 din SEQ ID NR: 443) ale LAG3 şi/sau prin protejarea atomilor de hidrogen pe cadrul amid al acestor reziduuri de schimbul cu deuteriu. Prezenta invenţie asigură, de asemenea, orice astfel de anticorp sau fragment intr-un purtător sau diluant farmaceutic acceptabil. Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul anti-LAG3 sau fragmentul este imobilizat până la un substrat solid. Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul anti-LAG3 sau fragmentul acestuia de legare la antigen este Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 sau Ab9 (aşa cum este prezentat aici).

Prezenta invenţie se referă, de asemenea, la un complex care conţine un anticorp anti-LAG3 sau un fragment discutat aici (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu,

Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) complexat cu LAG3 (de exemplu, umană sau de maimuţă cynomolgus) sau un fragment al acestuia sau cu un anticorp secundar (de exemplu, anticorpul secundar marcat detectabil), care se leagă în mod specific la anticorpul anti-LAG3 sau la fragment. Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul sau fragmentul este *in vitro* (de exemplu, este imobilizat până la un substrat solid) sau se află în corpul unui subiect. Într-o variantă de realizare a invenţiei LAG3 este *in vitro* (de exemplu, este imobilizat până la un substrat solid) sau se află pe suprafaţa unei celule sau se află în corpul unui subiect.

Prezenta invenţie se mai referă la o compoziţie, care conţine o multitudine de anticorpi anti-LAG3 sau fragmente de legare la antigen, conform prezentei invenţii, care sunt izolate, anticorpi monoclonali sau fragmente de legare la antigen acestuia, de exemplu, care sunt umanizaţi, de exemplu, anticorpi antagonişti umanizaţi şi fragmente ale acestora de legare la antigen .

Prezenta invenţie se referă, de asemenea, la o compoziţie care conţine anticorpi anti-LAG3 sau fragmente ale acestora de legare la antigen , aşa cum este discutat aici, în asociere cu un alt agent terapeutic (de exemplu, un anticorp monoclonal sau un fragment al acestuia de legare la antigen sau o moleculă organică mică), cum ar fi un inhibitor al unui receptor imunomodulator, un antiemetic, un inhibitor MTOR (ţinta rapamicinei la mamifere), un agent citotoxic, un agent de platină, un inhibitor al EGFR (receptorul factorului de creştere epidermală), un inhibitor al VEGF (factorul de creştere epidermal vascular), un stabilizator de microtubule, taxan, un inhibitor al CD20, un inhibitor al CD52, un inhibitor al CD30, un inhibitor al RANK (activator al receptorului factorului nuclear kappa-B), un inhibitor al RANKL (activator al receptorului ligandului factorului nuclear kappa-B), un inhibitor al ERK, un inhibitor al MAP kinazei, un inhibitor al AKT, un inhibitor al MEK, un inhibitor al PI3K, un inhibitor al Her1, un inhibitor al HER2, un inhibitor al HER3, un inhibitor al HER4, un inhibitor al Bcl-2, un inhibitor al CD22, un inhibitor al CD79b, un inhibitor al ErbB2 şi/sau un inhibitor al farnesil protein transferazei. Intr-o variantă de realizare a invenţiei agentul terapeutic suplimentar este un anticorp anti-PD1 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, pembrolizumab, nivolumab, CT-011, anticorpul anti-CTLA4 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-TIM3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-CS1 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, elotuzumab, anticorpul anti-KIR2DL1/2/3 sau un fragment al acestuia de legare antigenului, lirilumab, anticorpul anti-CD137 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, urelumab, anticorpul anti-GITR sau un fragment al acestuia de legare la antigen, TRX518, anticorpul anti-PD-L1 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, BMS -936559, MSB0010718C, anticorpul MPDL3280A, anticorpul anti-PD-L2 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-ILT1 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-ILT2 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-ILT3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-ILT4 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-ILT5 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-ILT6 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-ILT7 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-ILT8 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-CD40 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-OX40 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-CD137 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-KIR2DL1 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-KIR2DL2/3 sau un fragment de legare la antigen acestuia, anticorpul anti-KIR2DL4 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-KIR2DL5A sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-KIR2DL5B sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-KIR3DL1 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-KIR3DL2 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-KIR3DL3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-NKG2A sau un fragment al acestuia de legare la antigen, anticorpul anti-NKG2C sau un fragment al acestuia de legare la antigen şi/sau un anticorp anti-NKG2E sau un fragment al acestuia de legare la antigen sau orice inhibitor al moleculei organice mici a unor astfel de obiective; IL-10, anti-IL10, anti-TSLP şi/sau IL-10 PEGilată. Intr-o variantă de realizare a invenţiei agentul terapeutic suplimentar este acidul 13-cis-retinoic, 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil]-cuinolonă, 4-hidroxitamoxifen, 5-deooxiuridină, 5'-deoxi-5-fluoruridină, 5-fluoruracil, 6-mecaptopurină, 7-hidroxistaurosporină, A-443654, abirateronacetat, abraxan, ABT-578, acolbifenă, ADS-100380, aflibercept, ALT-110, altretamină, amifostină, aminoglutetimidă, amrubicină, amsacrină, anagrelid, anastrozol, angiostatină, AP-23573, ARQ-197, arzoxifen, AS-252424, AS-605240, asparaginază, AT-9263, ATI3387, atrasentan, axitinib, AZD1152, vaccinul Bacillus Calmette-Guerin (BCG), batabulin, BC-210, BGJ398, besodutox, bevacizumab, bicalutamidă, Bio111,

BIO140, BKM120, bleomicină, BMS-214662, BMS-247550, BMS-275291, BMS-310705, bortezimib, buserelin, busulfan, calcitriol, camptotecină, canertinib, capecitabină, carboplatină, carmustină , CC8490, cediranib, CG-1521, CG-781, clamidocin, clorambucil, clortoxină, cilengitid, cimitidină, cisplatină, cladribină, clodronat, cobimetnib, COL-3, CP-724714, ciclofosfamidă, ciproteron, ciproteronacetat, citarabină, citosinarabinozidă, dabrafenib, dacarbazină, dacinostat, dactinomicină, dalotuzumab, danusertib, dasatanib, daunorubicină, decatanib, deguelin, diftitox, deoxicoformicină, depsipeptidă, diarilpropionitril, dietilstilbestrol, denileukin, DNE03, docetaxel, dovitinib, doxorubicină, droloxifen, edotecarin, utrium-90 marcat cu edotreotidă, edotreotidă, EKB-569, EMD121974, encorafenib, endostatină, enzalutamidă, enzastaurină, epirubicină, epitilonă B, ERA-923, erbitux, erlotinib, estradiol, estramustină, etopozidă, everolimus, exemestan, ficlatuzumab, finasterid, flavopiridol, floxuridină, fludarabină, fludrocortizon, fluoximesteronă, flutamidă, regim FOLFOX, fulvestrant, galeteron, ganetespib, gefitinib, gemcitabină, gimatecan, goserelină, acetat de goserelină, gosipol, GSK461364, GSK690693, HMR-3339, hidroxiprogesteroncaproat, hidroxiuree, IC87114, idarubicină, idoxifen, ifosfamidă, IM862, imatinib, IMC-1C11, INCB24360, INC280, INO1001, interferon, interleukină-12, ipilimumab, irinotecan, JNJ-16241199, ketoconazol, KRX-0402, lapatinib, lasofoxifen, LEE011, letrozol, leucovorin, leuprolidă, acetat de leuprolidă, levamisol, lipozom înglobată în paclitaxel, lomustină, lonafarnib, lucantonă, LY292223, LY292696, LY293646, LY293684, LY294002, LY3009120, LY317615, marimastat, mecloretamină, medroxiprogesteronacetat, megestrolacetat, MEK162, melfalan, mercaptopurină, mesna, metotrexat, mitramicină, mitomicină, mitotan, mitoxantronă, tozasertib, MLN8054, natitoclax, neovastat, neratinib, neuradiab, nilotinib, nilutimid, nolatrexed, NVP-BEZ235, oblimersen, octreotid, ofatumumab, oregovomab, ornatuzumab, orteronel, oxaliplatină, paclitaxel, palbociclib, pamidronat, panitumumab, pazopanib, PD0325901, PD 184352 , PEG-interferon, pemetrexed, pentostatină, perifosin, fenilalaninmustard, PI-103, pictilisib, PIK-75, pipendoxifen, PKI-166, plicamicină, PLX8394, porfimer, prednison, procarbazină, progestină, PX-866, Pv-763, raloxifen, raltitrexed, razoxin, ridaforolimus, rituximab, romidepsin, RTA744, rubitecan, scriptaid, Sdx102, seliciclib, selumetinib, semaxanib, SF1126, sirolimus, SN36093, sorafenib, spironolactonă, scualamină, SRI 3668, streptozocină, SU6668, acid hidroxamic suberoilanalid, sunitinib, estrogen sintetic, talampanel, talimogen laherparepvec, tamoxifen, temozolomidă, temsirolimus, tenipoxid, tesmilifen, testosteron, tetrandrină, TGX-221, talidomidă, 6-tioguanină, tiotepa, ticilimumab, tipifarnib, tivozanib, TKI-258, TLK286, topotecan, toremifen citrat , trabedectin, trametinib, trastuzumab, tretinoin, tricostatină A, monohidrat de triciribinefosfat, triptorelin pamoat, EST-424, uracil mustard, acid valproic, valrubicină, vandetanib, vatalanib, capcana VEGF, vemurafenib, vinblastină, vincristină, vindesină, vinorelbin, vitaxin, vitespan, vorinostat, VX-745, vortmanin, Xr311, zanolimumab, ZK186619, ZK-304709, ZM336372, ZSTK474, casopitant, netupitant, palonosetron, aprepitant, difenhidramină, hidroxizină, metoclopramidă, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametazonă, metilprednisolon, proclorperazină, granisetron, ondansetron, dolasetron, tropisetron, GCSF, PEG-GCSF, eritropoietină, epoetină alfa şi darbepoetină alfa.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul anti-LAG3 sau fragmentul acestuia de legare la antigen este in asociere cu pembrolizumab. Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul anti-LAG3 sau fragmentul acestuia de legare la antigen este in asociere cu novolumab. Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul anti-LAG3 sau fragmentul acestuia de legare la antigen este in asociere cu CT-011. Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul anti-LAG3 sau fragmentul acestuia de legare la antigen este in asociere cu BMS-936559.

Prezenta invenţie asigură, de asemenea, o polipeptidă, care conţine o secvenţă de aminoacizi selectată din grupa constând din SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 426, 427, 434, 435, 436, 437, 438, 439,

440, 441, 442, 446, 448, 449, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463 şi 464, de exemplu, SEQ ID NR: 2, 7, 12, 17, 22, 27, 32 şi 37 sau un fragment matur al acesteia.

Prezenta invenţie furnizează, de asemenea, o polinucleotidă care codifică oricare dintre aceste polipeptide, de exemplu, cuprinzând o secvenţă nucleotidă selectată din grupa constând din SEQ ID NR: 1, 6, 11, 16, 21, 26, 31, 36, 46, 48, 50 , 52, 54, 56, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98 , 100, 102, 104, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147 , 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197 , 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248 , 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298 , 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348 , 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398 , 400, 402 şi 404 sau un fragment matur al acesteia. Prezenta invenţie, de asemenea, include un vector (de exemplu, o plasmidă) care cuprinde o polinucleotidă. O celulă gazdă (de exemplu, de mamifere, bacteriană, celule ovariene de hamster chinezesc (CHO), eucariotă inferioară, fungică, de drojdie, Pichia, Pichia pastoris) este, de asemenea, parte a prezentei invenţii, în care celula gazdă cuprinde un anticorp, fragment, polipeptide, polinucleotide şi/sau vectorul prezentat aici.

Prezenta invenţie se referă, de asemenea, la vaccinuri care cuprind un anticorp sau un fragment, conform prezentei invenţii, un antigen (de exemplu, antigenul peptidei virale, particule asemenea virusului, antigenul peptidei tumorale) şi un purtător farmaceutic acceptabil.

Prezenta invenţie se referă, de asemenea, la un vas (de exemplu, o fiolă din plastic sau de sticlă) sau un dispozitiv de injectare (de exemplu, o seringă, cum ar fi o seringă umplută în prealabil sau un autoinjector), conţinând orice anticorp, fragment, polipeptide, polinucleotide, vector, compoziţie sau vaccine, discutat aici.

Prezenta invenţie se referă, de asemenea, la o metodă de tratare a cancerului (de exemplu, a osteosarcomului, rabdomiosarcomului, neuroblastomului, cancerului renal, leucemiei, cancerului cu celule tranziţionale renal, cancerului de vezică urinară, cancerului Wilm, cancerului ovarian, cancerului pancreatic, cancerului mamar, cancerului de prostată, cancerului de oase, cancerului pulmonar, cancerului gastric, cancerului colorectal, cancerului de col uterin, sarcomului sinovial, cancerului capului şi gâtului, carcinomului cu celule scuamoase, mielomului multiplu, cancerului de celule renale, retinoblastomului, hepatoblastomului, carcinomului hepatocelular, melanomului, tumoarei rabdoide, sarcomului Ewing, condrosarcomului, cancerului cerebral, glioblastomului, meningiomului, adenomului pituitar, neurinomului acustic, tumorii neuroectodermale primitive, meduloblastomului, astrocitomului, astrocitomului anaplazic, oligodendrogliomului, ependimomului, papilomei plexului coroid, policitemiei vera, trombocitemiei, mielfibrozei idiopatice, sarcomului de ţesuturi moi, cancerului tiroidian, cancerului endometrial, cancerului carcinoid sau cancerului hepatic, cancerului mamar sau cancerului gastric) la un subiect, care conţine administrarea la subiect a unei cantităţi eficiente de un anticorp anti-LAG3 sau de fragment de legare la antigen sau de vaccine, discutat aici, opţional, în asociere cu încă un agent terapeutic sau o procedură terapeutică (de exemplu, tumorectomia chirurgicală sau radioterapia anti-cancer).

Prezenta invenţie se referă, de asemenea, la o metodă de administrare a unui anticorp anti-LAG3, fragment, compoziţie, polipeptide, vaccin sau polinucleotide, discutate aici, sau a unei compoziţii farmaceutice a acestuia, la un subiect, care prevede injectarea anticorpului, fragmentului, polipeptidei, vaccinului sau polinucleotidei in corpul subiectului, utilizand un dispozitiv de injectare; şi, opţional, administrarea, de asemenea, a unui agent terapeutic suplimentar la acest subiect.

Prezenta invenţie se referă, de asemenea, la o metodă de producere a unui anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen sau a unei polipeptide, discutate aici, care prevede: a. cultivarea celulei gazdă, care conţine o polinucleotidă care codifică polipeptida sau un lanţ de imunoglobulină a anticorpului sau a fragmentului în mediu de cultură în condiţii favorabile pentru exprimarea polinucleotidei şi b. opţional recuperarea anticorpului, fragmentului sau polipeptidei din celula gazdă şi/sau mediul de cultură. Intr-o variantă de realizare a invenţiei metoda prevede etapa de introducere a polinucleotidei în celula gazdă, de exemplu, prin transformare sau transfecţie.

Prezenta invenţie prevede, de asemenea, o metodă de detectare a prezenţei unei peptide LAG3 sau fragmentului acesteia intr-o probă, care prevede contactarea probei cu un anticorp anti-

LAG3 sau fragment, discutat aici, şi detectarea prezenţei unui complex între anticorp sau fragment şi peptidă, în care detectarea complexului indică prezenţa peptidei LAG3.

Invenţia se explică prin desenele din fig. 1-12, care reprezintă:

Fig. 1, legarea clonelor anti-LAG3 umane la celulele CHO-K1, care exprimă LAG3 umane şi de la maimuţa cynomolgus.

Fig. 2, legarea clonelor LAG3 la celule T de la maimuţe cynomolgus şi umane primare.

Fig. 3, structura tridimensională a LAG3 umană. Este indicată amplasarea epitopilor anticorpilor 22D2, 11C9 şi 4A10.

Fig. 4 (a-c), harta termică, care indică regiunile în LAG3 umană, care sunt protejate puternic sau slab de la deuterare cu anticorpul legat, (a) harta termică a deosebirilor pentru LAG3 umană/22D2; (B) harta termică a deosebirilor pentru LAG3 umană/11C9; (C) harta termică a deosebirilor LAG3 umană/4A10.

Fig. 5 (a-b), hărţile termice combinate indicând (a) regiuni pe LAG3 umană, care sunt protejate de la deuterare prin legarea cu 22D2, 11C9 şi 4A10 şi (b) locaţia în LAG3 umană care mediază legarea cu MHC2.

Fig. 6, predominare glicanilor N-legaţi pentru anticorpi monoclonali produşi în celule ovariene de hamster chinezesc (glicani CHO N-legaţi) şi în celule de drojdie modificate prin inginerie (glicani de drojdie N-legaţi, modificaţi prin inginerie cu celule de drojdie): pătrate: N-acetilglucozamină (GIcNac); cercuri: manoză (Man); romburi: galactoză (Gal); triunghiuri: fucoză (Fuc).

Fig. 7, efectul tratamentului cu anticorpul anti-uman LAG-3 +/- tratamentului anti-PD-1 asupra producţiei de IL-2 in SEB stimulate PBMC umane. PBMC au fost activate cu SEB timp de 3 zile şi concentraţia de IL-2 în supernatantele de cultură a fost determinată cu MSD. Donator 090: SEB 60 ng/ml, Donator 089: SEB 30 ng/ml. Anti-PDL s-au utilizat în concentraţie de 10 pg/ml.

Fig. 8, efectul tratamentului hu22D2 +/- tratamentului anti-PD-1 asupra producţiei de IFN-Γ şi TNFα in MLR stimulate PBMC umane. PBMC au fost activate cu monocite alogene derivate DC timp de 7 zile şi concentraţia de IFN-Γ şi TNF-α în supernatantele de cultură a fost determinată cu MSD. Anticorpul anti-PD-1 s-a utilizat în concentraţie de 3 pg/ml. Izotipul a fost utilizat în concentraţie de 200 nM.

Fig. 9, analiza captării anticorpului pentru determinarea concentraţiei de anticorp anti-LAG3 AB6 nelegat şi parţial legat la maimuţe cynomolgus în timp în diferite doze (0,03 mg/kg; 0,3 mg/kg; 1 mg/kg; 10 mg/kg; 30 mg/kg).

Fig. 10, analiza universală a concentraţiei de anticorp anti-LAG3 AB6 total la maimuţe cynomolgus in timp in diferite doze (0,03 mg/kg, 0,3 mg/kg 1 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg).

Fig. 11, datele privind concentraţia de doză normalizată de doză de AB6 în timp la maimuţele cynomolgus în diferite doze (0,03 mg/kg; 0,3 mg/kg; 1 mg/kg; 10 mg/kg; 30 mg/kg).

Fig. 12, aprecierea clearance-ului legat cu ţintă (Vmax, Km) la diferite doze de anticorp anti-LAG3 AB6.

Prezenta invenţie se referă la anticorpi şi fragmente ale acestora de legare la antigen, care au o afinitate deosebit de ridicată pentru LAG3 umană şi LAG3 de maimuţă cynomolgus, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 sau Ab9, precum şi la utilizările acestora şi la metode de obţinere cum este discutat aici. De exemplu, afinitatea (K_D) pentru LAG3 umană prin testul KinExA a fost măsurată constituind 2pM şi afinitate pentru LAG3 cynomolgus este in intervalul bivalent jos al diapazonului pM. Un punct izoelectric deosebit de redus (de exemplu, aproximativ 6,3) face unii dintre aceşti anticorpi unici. Mai mult decât atât, deşi unii anticorpi se leagă LAG3 în principal in afara regiunii ansei suplimentare, ei prezintă capacitate de a bloca legarea LAG3/MCH clasa II. De asemenea, anticorpii anti-LAG3, conform prezentei invenţii, au un grad înalt de specificitate în ceea ce priveşte legarea la LAG3 asupra altor proteine inrudite. Astfel de anticorpi şi fragmente prezentate aici pot fi utile, de exemplu, pentru tratamentul diferitelor tipuri de cancer şi boli infecţioase.

În descrierea detaliată şi exemplele de realizare a invenţiei vor fi folosite următoarele abrevieri:

ADCC	citotoxicitatea celulară dependentă de anticorp
CDC	citotoxicitatea dependentă de complement
CDR	Complementaritatea regiunii determinate in regiunile variabile ale imunoglobulinei, definită utilizând sistemul de numerotare Kabat
CHO	ovar de hamster chinezesc
EC50	concentraţie care rezultă cu 50% eficacitate sau legare
ELISA	

FR	regiune cadru a anticorpului: regiunile variabile ale imunoglobulinei cu excepţia regiunilor CDR.
HRP	peroxidază de hrean
IC50	concentraţie rezultând cu inhibare de 50%
IgG	Imunoglobulina G
Kabat	Un sistem de aliniere şi numerotare a imunoglobulinei de pionierat (Elvin A. Kabat ((1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.)
mAb sau Mab sau MAb	anticorp monoclonal
PCR	Reacţia în lanţ a polimerazei
Regiunea V	Segmentul lanţurilor IgG, care este variabil în secvenţa între anticorpi diferiţi. Se extinde în Kabat reziduul 109 în lanţul uşor şi 113 în lanţul greu
VH	Regiunea variabilă a lanţului greu al imunoglobulinei
VK	Regiunea variabilă a lanţului uşor kappa al imunoglobulinei

Pentru ca invenţia să poată fi înţeleasă mai uşor anumiţi termeni tehnici şi ştiinţifici sunt definiţi în mod specific în continuare. Dacă nu sunt definiţi în mod specific în altă parte în acest document, toţi ceilalţi termeni tehnici şi ştiinţifici utilizaţi aici au semnificaţia înţeleasă în mod obişnuit de un specialist în domeniul, din care este această invenţie.

Aşa cum este utilizat aici, inclusiv în revendicările anexate, formele singulare ale cuvintelor cum ar fi "un", "o" includ referinţele la plural corespunzătoare, dacă contextul nu declară în mod clar altceva.

Termenul "LAG3", în ceea ce priveşte polipeptida la care anticorpii şi fragmentele de legare la antigen, conform prezentei invenţii, se leagă, se referă la om şi la maimuţă cynomolgus, de exemplu, Macaca fascicularis sau Macaca mulatta, precum şi fragmente ale acestora, cum ar fi fragmentul matur al acestora lipsit de peptida de semnal.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei, secvenţa de aminoacizi a LAG3 umană (Gena-3 de activare a limfocitelor) conţine secvenţa de aminoacizi:

MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPLQPGAEVP VVWAQEGAPA QLPCSPTIPL QDLSLLRRAG
VTWQHQPDSG PPAAAPGHPL APGPHPAAPS SWGPRPRRYT VLSVGPGGLR SGRLPLQPRV
QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAA VHLRDRALSC RLRLRLGQAS MTASPPGSLR
ASDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRNRGQGR VPVRESPHHH LAESFLFLPQ VSPMDSGPWG
CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPPTPLTV YAGAGSRVGL PCRLPAGVGT RSFLTAKWTP
PGGGPDLLVT GDNGDFTLRL EDVSQAQAGT YTCHIHLQEQ QLNATVTLAI ITVTPKSFGS
PGSLGKLLCE VTPVSGQERF VWSSLDTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW QCQLYQGERL
LGAAVYFTEL SSPGAQRSGR APGALPAGHL LLFLILGVLS LLLLVTGAFG FHLWRRQWRP
RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPEPEP EPEPEPEPEP EPEQL

(SEQ ID NR: 443); a vedea, de asemenea, Uniprot accession nr. P18627.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei, secvenţa de aminoacizi a LAG3 murină cuprinde secvenţa de aminoacizi:

MREDLLLGFL LLGLLWEAPV VSSGPGKELP VVWAQEGAPV HLPCSLKSPN LDPNFLRRGG
VIWQHQPDSG QPTPIPALDL HQGMPSPRQP APGRYTVLSV APGGLRSGRQ PLHPHVQLEE
RGLQRGDFSL WLRPALRTDA GEYHATVRLP NRALSCSLRL RVGQASMIAS PSGVLKLSDW
VLLNCSFSRP DRPVSVHWFQ GQNRVPVYNS PRHFLAETFL LLPQVSPLDS GTWGCVLTYR
DGFNVSITYN LKVLGLEPVA PLTVYAAEGS RVELPCHLPP GVGTPSLLIA KWTPPGGGPE

LPVAGKSGNF TLHLEAVGLA QAGTYTCSIH LQGQQLNATV TLAVITVTPK SFGLPGSRGK
LLCEVTPASG KERFVWRPLN NLSRSCPGPV LEIQEARLLA ERWQCQLYEG QRLLGATVYA
AESSSGAHSA RRISGDLKGG HLVLVLILGA LSLFLLVAGA FGFHWWRKQL LLRRFSALEH
GIQPFPAQRK IEELERELET EMGQEPEPEP EPQLEPEPRQ L
(SEQ ID NR: 444); A e vedea, de asemenea, Uniprot accession nr. Q61790

Intr-o variantă de realizare a invenţiei secvenţa de aminoacizi a LAG3 de maimuţe cynomolgus cuprinde secvenţa de aminoacizi:
MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPPQPGAEIS VVWAQEGAPA QLPCSPTIPL QDLSLLRRAG
VTWQHQPDSG PPAXAPGHPP VPGHRPAAPY SWGPRPRRYT VLSVGPGGLR SGRLPLQPRV
QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAT VHLRDRALSC RLRLRVGQAS MTASPPGSLR
TSDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRSRGQGR VPVQGSPHHH LAESFLFLPH VGPMDSGLWG
CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPATPLTV YAGAGSRVEL PCRLPPAVGT QSFLTAKWAP
PGGGPDLLVA GDNGDFTLRL EDVSQAQAGT YICHIRLQGQ QLNATVTLAI ITVTPKSFGS
PGSLGKLLCE VTPASGQEHF VWSPLNTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW QCQLHQGERL
LGAAVYFTEL SSPGAQRSGR APGALRAGHL PLFLILGVLF LLLLVTGAFG FHLWRRQWRP
RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPELEP EPELERELGP EPEPGPEPEP EQL
(SEQ ID NR: 445); A vedea, de asemenea, NCBI numărul de referinţă XP_ 005570011.1

Secvenţa matură a LAG3 umană, murină şi de maimuţă cynomolgus, adică secvenţa după îndepărtarea peptidei semnal, cuprinde aminoacizii 1-28 din SEQ ID NR: 443, 444 sau 445.

Secvenţele LAG3 pot fi diferite, de exemplu, având mutaţii conservate sau mutaţii în regiunile neconservate, de exemplu, în care LAG3 are în mod esenţial aceeaşi funcţie biologică ca LAG3 a SEQ ID NR: 443 sau 445. De exemplu, funcţiile biologice ale LAG3 sunt de a se lega la moleculele complexului (MHC) de clasa II cu histocompatibilitate majoră (MHC) şi de a forma homodimeri.

O secvenţă de LAG3 concretă va fi în general cel puţin în 90% identică cu secvenţa de aminoacizi a LAG3 din SEQ ID NR: 443 sau 445 sau alte izoforme. In anumite cazuri, LAG3 poate fi de cel puţin 95% sau chiar cel puţin 96%, 97%, 98% sau 99% identică cu o LAG3 a SEQ ID NR: 443 sau 445, sau alte izoforme sau variante. În anumite realizări, secvenţă LAG3 va afişa nu mai mult de 10 diferenţe de aminoacizi din LAG3 a oricărei dintre SEQ ID NR: 443 sau 445, sau alte izoforme sau variante. În anumite realizări LAG3 poate afişa nu mai mult de 5, sau chiar nu mai mult de 4, 3, 2 sau 1 diferenţe de aminoacizi dintr-o LAG3 a SEQ ID NR: 443 sau 445, sau alte izoforme sau variante. Identitatea procentuală poate fi determinată cum se descrie aici.

Anticorpii anti-LAG3 şi fragmentele acestora de legare la antigen

Prezenta invenţie se referă la anticorpi sau fragmente ale acestora de legare la antigen care leagă în mod specific LAG3 (de exemplu, umană şi/sau de la maimuţe cynomolgus, de exemplu, LAG3 Macaca fascicularis sau Macaca mulatta), de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9, 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 sau Ab9 şi la utilizările unor astfel de anticorpi sau fragmente. Intr-o variantă de realizare a invenţiei, anticorpul sau fragmentul este un anticorp.

Aşa cum se utilizează aici, un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen se referă la un anticorp sau fragment al acestuia de legare la antigen care se leagă în mod specific la LAG3 umană sau de la maimuţă cynomolgus. Un anticorp se leagă în mod specific la o polipeptidă, care conţine o secvenţă dată (în acest caz un epitop al LAG3 umană sau de maimuţa cynomolgus), când se leagă la polipeptidele care conţin secvenţa LAG3 cu K_D de circa 1 nM sau cu o afinitate înaltă (de exemplu, 1 nM-2 pM, 1 nM, 100 pM, 10 pM sau 2 pM), dar nu se leagă de proteinele in care lipseşte secvenţa. De exemplu, un anticorp sau un fragment de legare la antigen, care se leagă în mod specific la o polipeptidă, care conţine LAG3 umană sau de maimuţa cynomolgus, se poate lega cu FLAG®-forma marcată de LAG3 umană sau de maimuţa

cynomolgus, dar nu se vor lega la alte proteine FLAG ® - proteine marcate, la care lipsesc epitopii LAG3.

Prezenta invenţie include anticorpi anti-LAG3 şi metode de utilizare a acestora. Aşa cum este utilizat aici, termenul "anticorp" se referă la orice formă de anticorp, care prezintă activitate biologică dezirabilă. Astfel, este folosit în sensul cel mai larg şi acoperă în mod specific, dar nelimitandu-se, anticorpi monoclonali (incluzând anticorpi monoclonali cu lungime completă), anticorpi policlonali, anticorpi multispecifici (de exemplu, anticorpi bispecifici), anticorpi umanizaţi, anticorpi total umani, anticorpi himerici şi anticorpi camelizaţi cu un singur domeniu.

Prezenta invenţie include anticorpi parentali anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen şi metode de utilizare a acestora. "Anticorpii parentali şi fragmentele acestora de legare la antigen" sunt anticorpi şi fragmente care pot fi modificate pentru utilizare, cum ar fi umanizarea anticorpului pentru utilizare ca anticorp sau fragment terapeutic uman.

Prezenta invenţie include fragmente de legare la antigen anti-LAG3 şi metode de utilizare a acestora. Aşa cum este utilizat aici, dacă nu se indică altceva, termenul "fragment de anticorp" sau "fragment de legare la antigen" se referă la fragmente de legare la antigen anticorpilor, adică fragmente de anticorpi care păstrează capacitatea de a se lega specific la antigenul legat de anticorpul cu lungime completă, de exemplu, fragmentele care păstrează una sau mai multe regiuni CDR. Exemplele de fragmente de legare la antigen includ, dar nu se limitează la acestea, fragmentele Fab, Fab', F (ab') $_2$ şi fragmentele Fv; diacorpi; molecule de anticorp cu un singur lanţ, de exemplu, sc-Fv; nanocorpi şi anticorpi multispecifici formaţi din fragmente de anticorpi.

Prezenta invenţie include fragmente Fab anti-LAG3 şi metode de utilizare a acestora. "Fragmentul Fab" este format dintr-un lanţ uşor şi C_H1 şi regiunile variabile ale unui lanţ greu. Lanţul greu al unei molecule Fab nu poate forma o legătură disulfurică cu o altă moleculă de lanţ greu. Un "fragment Fab" poate fi produs al clivajului anticorpului cu papaină.

Prezenta invenţie include anticorpi anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen, care conţin o regiune Fc şi metode de utilizare a acestora. O regiune "F_c" conţine fragmente de două lanţuri grele, conţinand domeniile C_H1 şi C_H2 ale unui anticorp. Fragmentele de cele două lanţuri grele sunt menţinute împreună cu două sau mai multe legături disulfurice şi prin interacţiuni hidrofobe ale domeniilor C_H3.

Prezenta invenţie include fragmente Fab' anti-LAG3 şi metode de utilizare a acestora. Un "fragment Fab' " conţine un lanţ uşor şi o porţiune sau un fragment dintr-un lanţ greu, care conţine domeniul V_H şi domeniul C_H1 şi, de asemenea, regiunea dintre domeniile C_H1 şi C_H2, astfel incat legătura disulfidică intercatenară se poate forma între cele două lanţuri grele din cele două fragmente Fab' pentru a forma o moleculă $F(ab')_2$.

Prezenta invenţie include fragmente anti-LAG3 F(ab') $_2$ şi metode de utilizare a acestora. Un "fragment F(ab') $_2$" conţine două lanţuri uşoare şi două lanţuri grele, care conţin o porţiune de regiune constantă între domeniile C_H1 şi C_H2, astfel încât între cele două lanţuri grele se formează o legătură disulfidică intercatenară. Fragmentul AF(ab') $_2$, astfel, este compus din două fragmente Fab', care sunt ţinute împreună printr-o legătură disulfidică între cele două lanţuri grele. "Fragmentul $F(ab')_2$" poate fi produs al clivajului anticorpului cu pepsină.

Prezenta invenţie include fragmente Fv anti-LAG3 şi metode de utilizare a acestora. "Regiunea Fv" cuprinde regiunile variabile din ambele lanţuri grele şi uşoare, dar îi lipsesc regiunile constante.

Prezenta invenţie include fragmente scFv anti-LAG3 şi metode de utilizare a acestora. Termenul "Fv monocatenară" sau anticorp "scFv" se referă la fragmente de anticorp, care cuprind domeniile V_H şi V_L ale unui anticorp, in care aceste domenii sunt prezente intr-un singur lanţ polipeptidic. In general, polipeptida Fv mai cuprinde un linker polipeptidic intre domeniile V_H şi V_L, care permite scFv să formeze structura dezirabilă pentru legarea antigenului. (Pluckthun. The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, 1994, p. 269-315; WO 88/01649; US 4,946,778; US 5,260,203).

Prezenta invenţie include anticorpi de domeniu anti-LAG3 şi metode de utilizare a acestora. Un "anticorp de domeniu" este un fragment de imunoglobulină funcţional imunologic conţinând numai regiunea variabilă a unui lanţ greu sau regiunea variabilă a unui lanţ uşor. In unele cazuri, două sau mai multe regiuni V_H sunt unite covalent cu o peptidă de legătură pentru a crea un domeniu bivalent de anticorp. Cele două V_H regiuni ale unui domeniu bivalent de anticorp pot ţinti antigene identice sau diferite.

Prezenta invenţie include anticorpi bivalenţi anti-LAG3 şi metode de utilizare a acestora. Un "anticorp bivalent" conţine două situsuri de legare la antigen. In unele cazuri, cele

două situsuri de legare au aceleaşi specificităţi de antigen. Cu toate acestea, anticorpii bivalenţi pot fi bispecifici (a vedea in continuare).

Prezenta invenţie include anticorpi cu un singur domeniu camelizat anti-LAG3 şi metode de utilizare a acestora. În anumite realizări, anticorpii includ aici şi anticorpii cu un singur domeniu camelizat (Muyldermans et al. Trends. Biochem. Sci. 26, 2001, p. 230; Reichmann et al. J. Immunol. Methods, no. 231, 1999, p. 25; WO 94/04678; WO 94/25591; US 6,005,079). Intr-o variantă de realizare prezenta invenţie se referă la anticorpi cu un singur domeniu, care conţine două domenii V_H cu modificări, astfel încât se formează anticorpi cu un singur domeniu.

Prezenta invenţie include diacorpi anti-LAG3 şi la metode de utilizare a acestora. Aşa cum este utilizat aici, termenul "diacorpi" se refera la fragmente mici de anticorp cu doua situsuri de legare la antigen, în care fragmentele conţin domeniul variabil (V_H) al unui lanţ greu legat la un domeniu variabil al lanţului uşor (V_L) în lanţul aceleiaşi polipeptide (V_H -V_L sau V_L -V_H). Prin folosirea unui linker, care este prea scurt pentru a permite imperecherea intre cele doua domenii pe acelaşi lanţ, domeniile sunt forţate să se împerecheze cu domeniile complementare ale unui alt lanţ şi să creeze doua situsuri de legare la antigen (EP 404,097; WO 93/11161; Holliger et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, no 90, 1993, p. 6444-6448; Holliger and Hudson Nat. Biotechnol. no 23, 2005, p. 1126-1136).

De obicei, un anticorp sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, care este modificat într-un fel sau altul păstrând cel puţin 10% din activitatea de legare cu LAG3 (de exemplu, LAG3 umană şi/sau de maimuţe cynomolgus, de exemplu, *Macaca fascicularis* sau *Macaca mulatta*) (comparativ cu anticorpul parental), când această activitate este exprimată pe bază molară. De preferinţă, un anticorp sau un fragment de legare la antigen, conform prezentei invenţii, păstrează cel puţin 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95% sau 100% sau mai mult din afinitatea de legare a anticorpului parental cu LAG3 (de exemplu, LAG3 umană şi/sau de maimuţe cynomolgus, de exemplu, *Macaca fascicularis* sau *Macaca mulatta*). De asemenea, este prevăzut că un anticorp sau un fragment de legare la antigen, conform prezentei invenţii, poate include substituţii de aminoacizi conservative sau neconservative (denumite in continuare "variante conservative" sau "variante conservative funcţionale" ale anticorpului), care nu afectează în mod substanţial activitatea sa biologică.

Prezenta invenţie include anticorpi anti-LAG3 izolaţi şi fragmente ale acestora de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) şi metode de utilizare a acestora, precum şi lanţuri de imunoglobulină polipeptidice izolate şi polinucleotide izolate, care codifică aceste polipeptide şi vectori izolaţi, care includ astfel de polinucleotide. Anticorpi "izolaţi" sau fragmente ale acestora de legare la antigen, polipeptide, polinucleotide şi vectori, sunt cel puţin parţial lipsiţi de alte molecule biologice din celule sau culturi de celule, din care sunt produse. Astfel de molecule biologice includ acizi nucleici, proteine, lipide, carbohidraţi sau alte materiale, cum ar fi resturi celulare şi mediul de creştere. Un anticorp izolat sau un fragment de legare la antigen poate fi in continuare cel puţin parţial liber de componente ale sistemului de expresie, cum ar fi molecule biologice dintr-o celulă gazdă sau mediul de creştere a acestora. In general, termenul "izolat" nu se intenţionează să se refere la o absenţă completă a acestor molecule biologice sau la lipsa apei, soluţiilor tampon sau sărurilor, sau componentelor unei formulări farmaceutice, care conţine anticorpi sau fragmente.

Prezenta invenţie include anticorpi monoclonali anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen, precum şi compoziţii monoclonale, care conţin o multitudine de anticorpi monoclonali izolaţi. Termenul "anticorp monoclonal", aşa cum este utilizat aici, se referă la o populaţie de anticorpi substanţial omogeni, adică, moleculele de anticorpi cuprinzând populaţie cu secvenţa de aminoacizi identică, cu excepţia unor posibile mutaţii naturale, care pot fi prezente în cantităţi mici. O "pluralitate" de astfel de anticorpi monoclonali şi fragmente într-o compoziţie se referă la o concentraţie de anticorpi şi fragmente identice (de exemplu, aşa cum s-a discutat mai sus, în secvenţa de aminoacizi cu excepţia unor posibile mutaţii naturale, care pot fi prezente în cantităţi mici), care depăşeşte concentraţia de obicei întâlnită în natură, de exemplu, in sangele unui organism gazdă, cum ar fi un şoarece sau un om. In contrast, preparatele uzuale de anticorpi (policlonali), de reglă, includ o multitudine de anticorpi diferiţi, având diferite secvenţe de aminoacizi in domeniile lor variabile, in special CDR lor, care deseori sunt specifice pentru epitopi diferiţi. Definiţia "monoclonal" indică caracterul anticorpului ca fiind obţinut dintr-o populaţie substanţial omogenă de anticorpi, şi nu trebuie interpretată ca necesitând producţia de anticorpi prin orice metoda particulară. De exemplu, anticorpii monoclonali pentru utilizare in conformitate cu prezenta invenţie pot fi produşi prin metoda cu hibridom (Kohler et al. Nature, no 256, 1975, p.

495; US 4,816,567). "Anticorpii monoclonali" pot fi, de asemenea, izolaţi din biblioteci de anticorpi fagi, folosind tehnici cunoscute (Clackson et al. Nature, no 352, 1991, p. 624-628; Marks et al. J. Mol. Biol., no 222, 1991, p.581-597; Presta J. Allergy Clin. Immunol., no 116, 2005, p.731).

Prezenta invenţie include anticorpi himerici anti-LAG3 (de exemplu, domeniu constant uman/domeniu variabil murin) şi metode de utilizare a acestora. Aşa cum este utilizat aici, un "anticorp himeric" este un anticorp avand domeniu variabil dintr-un prim anticorp şi domeniul constant de la un al doilea anticorp, în care primul şi al doilea anticorp sunt de la diferite specii (US 4,816,567, Morrison et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, no 81, 1984, p. 6851-6855). De obicei, domeniile variabile sunt obţinute dintr-un anticorp de la un animal experimental ("anticorp parental"), cum ar fi rozătoare, iar secvenţele domeniului constant sunt obţinute din anticorpi umani, astfel încât anticorpul himeric rezultat mai puţin probabil va provoca un răspuns imun advers la un subiect uman, decât anticorpul parental (de exemplu, de şoarece).

Prezenta invenţie include anticorpi umanizaţi anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen (de exemplu, anticorpi murini, care au fost umanizaţi) şi metode de utilizare a acestora. Aşa cum este utilizat aici, termenul "anticorp umanizat" se referă la forme de anticorpi care conţin secvenţe de la ambii anticorpi umani şi non-umani (de exemplu, şoarece sau şobolan). In general, anticorpul umanizat va cuprinde substanţial toate sau cel puţin unul şi, de obicei, două domenii variabile, în care toate sau aproape toate buclele hipervariabile corespund celor ale unei imunoglobuline neumane şi toate sau aproape toate regiunile cadru (FR) sunt cele ale unei secvenţe de imunoglobulină umană. Anticorpul umanizat poate conţine opţional cel puţin o porţiune dintr-o regiune constantă de imunoglobulină umană (Fc).

Prezenta invenţie include anticorpi complet umani anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen şi metode de utilizare a acestora. Termenul "anticorp uman complet" se referă la un anticorp care conţine numai secvenţe de proteină ale imunoglobulinei umane. Un anticorp complet uman poate conţine lanţuri de carbohidraţi murini, dacă este produs într-un şoarece, într-o celulă de şoarece sau intr-un hibridom derivat dintr-o celulă murină. In mod similar, "anticorp murin" se referă la un anticorp care conţine numai secvenţe de imunoglobulină murină. In mod alternativ, un anticorp complet uman poate conţine lanţuri de carbohidraţi de şobolan, dacă este produs intr-un şobolan, într-o celulă de şobolan sau într-un hibridom derivat dintr-o celulă de şobolan. In mod similar, "anticorp de şobolan" se referă la un anticorp, care conţine numai secvenţe de imunoglobulină de şobolan. Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp complet uman anti-LAG3 sau fragmentul acestuia de legare la antigen este produs, izolat de la un animal transgenic, de exemplu, un şoarece (de exemplu, un şoarece HUMAB) (US 5,545,806; US 5,569,825; US 5,625,126; US 5,633,425; US 5,661,016; US 5,770,429; US 5,789,650; US 5,814,318; US 5,874,299; US 5,877,397; Harding, et al. Ann. NY Acad. Sci, no. 764, 1995, p. 536-546), sau un xenoşoarece (Green et al., J. Immunol. Methods, no 231, 1999, p. 11-23), care a fost modificat genetic pentru a avea gene complete de imunoglobulină umană; sau este produs de izolare dintr-un fag sau virus, care exprimă lanţurile de imunoglobulină ale unui anticorp complet uman anti-LAG3 sau ale unui fragment al acestuia de legare la antigen.

In general, unitatea structurală de bază a anticorpului conţine un tetramer. Fiecare tetramer include două perechi identice de lanţuri de polipeptide, fiecare pereche având un lanţ "uşor" (aproximativ 25 kDa) şi un lanţ "greu" (aproximativ 50-70 kDa). Porţiunea amino-terminală a fiecărui lanţ include o regiune variabilă de aproximativ 100 până la 110 sau mai mulţi aminoacizi, în primul rând, responsabili pentru recunoaşterea antigenului. Porţiunea C-terminală a lanţului greu poate defini o regiune constantă în primul rând responsabilă pentru funcţia efectoare. De obicei, lanţurile uşoare umane sunt clasificate ca lanţuri uşoare kappa şi lambda. Mai mult decât atât, lanţurile grele umane sunt, de obicei, clasificate ca mu, delta, gamma, alfa sau epsilon şi definesc izotipul anticorpului ca IgM, IgD, IgG, IgA şi, respectiv, IgE. In lanţurile uşoare şi grele regiunile variabile şi constante sunt unite printr-o regiune "J" de aproximativ 12 sau mai mulţi aminoacizi, lanţul greu incluzând, de asemenea, o regiune "D" de aproximativ 10 sau mai mulţi aminoacizi (Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y., 1989).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpii anti-LAG3, conform prezentei invenţii, conţin o structură tetramerică completă având două lanţuri uşoare şi două lanţuri grele, inclusiv în regiunile constante.

Regiunile variabile ale fiecărei perechi de lanţ uşor/lanţ greu formează situsul de legare a anticorpului. Astfel, în general, un anticorp intact are două situsuri de legare. Cu excepţia anticorpilor bifuncţionali sau bispecifici, cele două situsuri de legare sunt, în general, la fel.

De obicei, domeniile variabile atât ale lanţului greu, cât şi uşor conţin trei regiuni hipervariabile, denumite regiuni de determinare a complementarităţii (CDR), situate in regiuni de cadru relativ conservative (FR). CDR sunt de obicei aliniate in paralel cu regiunile de cadru, permiţând legarea la un epitop specific. In general, de la N-terminal până la C-terminal, domeniile variabile atât ale lanţului greu, cât şi uşor conţin FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 şi FR4. Atribuirea aminoacizilor pentru fiecare domeniu este, in general, in conformitate cu definiţiile din Sequences of Proteins of Immunological Interest (Kabat, et al. National Institutes of Health, Bethesda, Md. ; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242,1991; Kabat. Adv. Prot. Chem., no 32, 1978, p. 1-75; Kabat, et al. J. Biol. Chem. no 252, 1977, p. 6609-6616; Chothia, et al. J. Mol. Biol. no 196, 1987, p. 901-917; Chothia, et al. Nature, no 342, 1989, p. 878-883).

Aşa cum este folosit aici, termenul "regiune hipervariabilă" se referă la reziduurile de aminoacizi ale unui anticorp sau ale unui fragment al acestuia de legare la antigen, care sunt responsabile pentru legarea antigenului. Regiunea hipervariabilă conţine reziduuri de aminoacizi din "regiunea de determinare a complementarităţii" sau "CDR" (adică CDR-L1, CDR L2 şi CDR-L3 in domeniul variabil al lanţului uşor şi CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 in domeniului variabil al lanţului greu) (Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991; Johnson et al. Nucleic Acids Res., 2001, vol. 29(1), p. 205–206 (defining the CDR regions of an antibody by sequence; Chothia and Lesk. J. Mol. Biol. no 196, 1987, p. 901-917; Chothia et al. Nature, no 342, 1989, p. 877; Tramontano et al. J. Mol. Biol. no 215, 1990, p. 175 (defining the CDR regions of an antibody by structure); Macallum et al. J. Mol. Biol., no 262(5), 1996 Oct. 11, p. 732-745). Aşa cum este utilizat aici, termenul reziduuri "cadru" sau reziduuri "FR" se referă la reziduuri de domeniu variabil, altele decat reziduurile regiunii hipervariabile, definite aici ca reziduuri CDR.

Obiectele prezentei invenţii includ anticorpi anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen, care leagă specific LAG3, care pot avea orice combinaţie de CDR din lanţurile uşoare de imunoglobulină ale SEQ ID NR: 7, 17, 27 şi/sau 37 şi/sau care au orice combinaţie de CDR din lanţurile grele de imunoglobulină ale SEQ ID NR: 2, 12, 22 şi 32, în care CDR sunt aşa, cum sunt definite de Kabat şi Chothia (a vedea mai sus).

"Omologie" se referă la similaritatea secvenţelor între două secvenţe polinucleotide sau între două secvenţe polipeptidice, când sunt aliniate optim. Când o poziţie din ambele cele două secvenţe comparate este ocupată de aceeaşi bază sau subunitate monomerică de aminoacid, de exemplu, dacă o poziţie din fiecare din cele două molecule de ADN este ocupată de adenină, atunci moleculele sunt omoloage în acea poziţie. Procentul de omologie este numărul de poziţii omoloage în comun cu cele două secvenţe împărţite la numărul total de poziţii comparate x 100. De exemplu, dacă 6 din 10 poziţii în două secvenţe se potrivesc sau sunt omoloage, când secvenţele sunt aliniate optim, cele două secvenţe sunt 60% omoloage. In general, comparaţia se face atunci când două secvenţe sunt aliniate pentru a da procentul maxim de omologie.

"Molecule de acid nucleic izolate" sau "polinucleotide izolate" (de exemplu, ADN sau ARN) nu sunt, de asemenea, asociate cu toate sau cu o porţiune de polinucleotidă, în care polinucleotida izolată se găseşte în natură, sau sunt legate la o polinucleotidă, cu care nu sunt legate în natură. Pentru scopurile prezentei invenţii ar trebui să se înţeleagă că "o moleculă de acid nucleic care conţine" o secvenţă de nucleotide specifice nu cuprinde cromozomi intacţi. Moleculele de acid nucleic izolate "conţinând" secvenţe de acid nucleic menţionate pot include, adiţional la secvenţele menţionate, secvenţe care codifică până la zece sau chiar până la douăzeci sau mai multe alte proteine sau porţiuni, sau fragmente ale acestora, sau pot include secvenţe reglatoare legate operaţional, care controlează exprimarea regiunii de codificare a secvenţelor de acid nucleic menţionate şi/sau pot include secvenţe de vectori. Aşa cum este discutat în continuare, prezenta invenţie include polinucleotide izolate, care codifică oricare dintre lanţurile de imunoglobulină discutate aici.

Expresia "secvenţe de control" se referă la secvenţe de ADN necesare pentru exprimarea unei secvenţe de codificare legate operaţional intr-un anumit organism gazdă. Secvenţele de control, care sunt potrivite pentru procariote, de exemplu, includ un promotor, opţional o secvenţă operator şi un situs de legare la ribozom. Celulele eucariote, după cum se ştie, folosesc promotori, semnale de poliadenilare şi amplificatori.

Un acid nucleic sau o polinucleotidă este "legată funcţional" când este plasată într-o relaţie funcţională cu o altă secvenţă de acid nucleic. De exemplu, ADN pentru o presecvenţă sau un lider secretor este legat funcţional la ADN a unei polipeptide, când este exprimat ca o preproteină care participă la secreţia polipeptidei; un promotor sau un amplificator este legat funcţional la o secvenţă de codificare dacă aceasta influenţează transcripţia secvenţei; sau un situs

de legare la ribozom este legat funcţional la o secvenţă de codificare când este poziţionat astfel, încât să faciliteze translarea. In general, dar nu întotdeauna, "legat funcţional" înseamnă că secvenţele ADN, care sunt legate, sunt învecinate, şi în cazul unei secvenţe lider secretoare, învecinate şi se află în faza de citire. Cu toate acestea, amplificatorii nu trebuie să fie învecinaţi. Legarea este realizată prin ligaturarea la situsuri de restricţie potrivite. In cazul, in care nu există astfel de situsuri, se utilizează adaptoare de oligonucleotide sintetice sau linkeri în conformitate cu practica convenţională.

Aşa cum se utilizează aici, expresiile "celulă", "linie celulară" şi "cultură celulară" se folosesc interschimbabil şi toate aceste denumiri includ descendenţi. Astfel, cuvintele "transformanţi" şi "celule transformate" includ celulele primare ale subiectului şi culturi derivate din acestea, fără a ţine seama de numărul de transferuri. Se înţelege, de asemenea, că nu toţi descendenţii vor avea un conţinut strict identic de ADN, datorită mutaţiilor deliberate sau accidentale. El conţine descendenţii mutanţi, care au aceeaşi funcţie sau activitate biologică, scriningul cărora se realizează în celula transformată iniţial. In cazul in care se presupun anumite desemnări, aceasta va fi clar din context.

Aşa cum este utilizat aici, "reacţia de polimerizare în lanţ" sau "PCR" se referă la o procedură sau o tehnică în care secvenţele specifice de acid nucleic, ARN şi/sau ADN, sunt amplificate cum este descris in literatura de specialitate (US 4,683,195). In general, pentru construirea primerilor oligonucleotide se foloseşte informaţia privind secvenţele de la capetele regiunii de interes sau din afara acestei regiuni. Aceşti primeri vor fi identici sau similari după secvenţele opuse lanţurilor matricei, care urmează a fi amplificate. Nucleotidele 5' terminale ale celor doi primeri pot coincide cu capetele materialului amplificat. PCR poate fi utilizată pentru a amplifica secvenţe de ARN specifice, secvenţe de ADN specifice din ADN genomic total şi ADNc transcris din secvenţele de ARN total celular, secvenţe de bacteriofag sau plasmidă, etc (Mullis et al. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., no 51, 1987, p. 263; Erlich, ed., 1989 PCR TECHNOLOGY (Stockton Press, N.Y.). Aşa cum este utilizat aici, PCR este considerată a fi unul, dar nu singurul exemplu de o metodă de reacţie a polimerazei acidului nucleic pentru amplificarea unei probe test de acid nucleic în calitate de primer şi polimerază, care conţine utilizarea unui acid nucleic cunoscut în calitate de primer şi polimerază pentru a amplifica acidul nucleic sau a genera fragment specific de acid nucleic.

Aşa cum este utilizat aici, "secvenţă de tip germinativ" se referă la o secvenţă de ADN de imunoglobulină nerearanjată. Se poate utiliza orice sursă potrivită de secvenţe de imunoglobulină nerearanjată. Secvenţele de tip germinativ uman pot fi obţinute, de exemplu, din baze de date de secvenţe germinative JOINSOLVER pe site-ul web al National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases of the United States National Institutes of Health. Secvenţele de tip germinativ murine pot fi obţinute, de exemplu, aşa cum este descris în literatura de specialitate (Watson et al. Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., 1987, p. 224 (4th Ed.)).

Proprietăţile fizice şi funcţionale ale exemplelor de anticorpi anti-LAG3

Prezenta invenţie se referă la anticorpi anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonişti) şi metode de utilizare a anticorpilor sau fragmentelor de legare la antigen acestora in tratamentul sau prevenirea bolilor. Intr-o variantă de realizare invenţia se referă la anticorpi anti-LAG3 umanizaţi sau murini şi la fragmente ale acestora de legare la antigen şi la metode de utilizare a anticorpilor sau fragmentelor de legare la antigen acestora in tratamentul sau prevenirea bolilor. Intr-o variantă de realizare invenţia se referă la anticorpi anti-LAG3 antagonişti şi la metode de utilizare a anticorpilor sau fragmentelor de legare la antigen acestora in tratamentul sau prevenirea bolilor.

În cadrul prezentei invenţii un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, care conţine în particular un lanţ uşor şi în particular un lanţ greu, pot fi denumite în continuare "lanţ uşor/lanţ greu"; de exemplu, un anticorp care conţine lanţul uşor 45AGX_22D2_VL3 şi lanţul greu umanizat x [LAG3_H] mAb.22D2 VH6 N54D poate fi desemnat "45AGX_22D2_VL3/umanizat x [LAG3_H] mAb.22D2 VH6 N54D".

"Un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen", conform prezentei invenţii, include orice anticorp sau fragment al acestuia de legare la antigen, care este discutat aici, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9), care se leagă în mod specific la LAG3 (de exemplu, LAG3 umană sau de maimuţă cynomolgus). Astfel de anticorpi şi fragmente includ anticorpi umanizaţi şi fragmente având orice combinaţie de lanţuri uşoare şi grele murine sau umanizate, care sunt prezentate aici sau variante ale unor astfel de lanţuri care se leagă în mod specific la LAG3. Astfel

de anticorpi şi fragmente includ orice anticorp sau fragment, care conţine una sau mai multe CDR (de exemplu, CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-Hl, CDR-H2 şi CDR-H3) din lanţurile murine sau umanizate, prezentate aici, sau variante ale acestor CDR, care se leagă în mod specific la LAG3. Mai mult decat atat, un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, include orice anticorp sau fragment al acestuia de legare la antigen, care se leagă la acelaşi epitop în LAG3 la care anticorpii şi fragmentele discutate aici se leagă şi orice anticorp sau fragment de legare la antigen care blochează încrucişat (parţial sau total) sau care este blocat încrucişat (parţial sau total) cu un anticorp sau un fragment, discutat aici, pentru legarea LAG3; precum şi orice variantă a acestora. O realizare particulară a invenţiei include anticorpi şi fragmente, care conţin numai lanţuri de imunoglobulină murină sau numai lanţuri de imunoglobulină umanizată şi/sau în care lanţurile de imunoglobulină sau CDR sunt derivate, în mod direct sau indirect, din aceeaşi clonă originală de şoarece, adică lanţurile uşoare 4A10 umanizate in pereche cu lanţurile grele 4A10 umanizate; lanţurile uşoare 19E8 umanizate in pereche cu lanţurile grele 19E8 umanizate; lanţurile uşoare 11C9 umanizate in pereche cu lanţurile grele 11C9 umanizate; sau lanţurile uşoare 22D2 umanizate in pereche cu lanţurile grele 22D2 umanizate; sau lanţurile uşoare 4A10 murine in pereche cu lanţurile grele 4A10 murine; lanţurile uşoare 19E8 in pereche cu lanţurile grele 19E8 murine; lanţurile uşoare 11C9 murine in pereche cu lanţurile grele 11C9 murine sau lanţurile uşoare 22D2 murine in pereche cu lanţurile grele 22D2 murine. Aceşti anticorpi şi fragmente sunt parte din prezenta invenţie, împreună cu utilizările lor, de exemplu, aşa cum este prezentat aici.

Anticorpii care blochează încrucişat şi fragmentele acestora de legare la antigen, discutaţi aici, pot fi identificaţi în baza abilităţii lor de a bloca oricare dintre anticorpii sau fragmentele menţionate concret în prezenta descriere, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 , Ab9, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, în ceea ce priveşte legarea la LAG3 în testele de legare (de exemplu, interferometrie in bio-strat (BLI, de exemplu, testul de legare FORTEBIO OCTET; Pall ForteBio Corp, Menlo Park, CA), analiza cu utilizarea rezonanţei plasmonului de suprafaţă (SPR), BIAcore, ELISA, citometrie de flux). De exemplu, intr-o variantă de realizare a invenţiei, când se utilizează BLI, vârful unei sonde de fibră optică este acoperit cu ligand (de exemplu, LAG3) şi acţionează ca biosenzor în care legarea anticorpului anti-LAG3 sau fragmentului de legare la antigen la LAG3 modifică modelul de interferenţă a luminii albe reflectate de stratul de sondă legat la LAG3 şi stratul de referinţă intern. Deplasarea este un indicator al legării LAG3/anticorp anti-LAG3. Intr-o variantă de realizare a invenţiei vârful LAG3 acoperit este imersat într-o soluţie de material analizat, care conţine anticorp sau fragment de legare la antigen, de exemplu, în fiecare godeu pe o placă cu 96- sau 384 godeuri. Intr-o variantă de realizare a invenţiei placa este agitată în timpul citirii pentru a crea un flux orbital. Pentru a citi testul lumina albă este direcţionată inferior pe lungimea fibrei. După cum s-a menţionat mai sus, interferenţa dintre lumina reflectată de stratul de referinţă şi suprafeţele imobilizate cu conţinut de LAG3 ale vârfului creează un model distinctiv de lumină, care se întoarce în sus de-a lungul fibrei. Cand moleculele se leagă la suprafaţa senzorului imobilizat, acest model se modifică proporţional cu gradul de legare. De exemplu, pot fi utilizate testele in care proteina LAG3 (de exemplu, LAG3 umană) este imobilizată pe o sondă BLI sau pe o placă, anticorpul anti-LAG3 de referinţă sau fragmentul este legat la LAG3 (de exemplu, la o concentraţie de saturaţie) şi se adaugă un anticorp anti-LAG3 sau fragment de testare. Apoi se determină abilitatea anticorpului studiat de a concura cu anticorpul de referinţă pentru legarea LAG3. În formatul BLI se monitorizează interferenţa luminii complexului LAG3 pentru a determina dacă anticorpul testat concurează eficient cu anticorpul de referinţă, de exemplu, este monitorizată schimbarea nanometrilor lungimii de undă de lumină în timp, în care o deviere indică o legare suplimentară a anticorpului testat şi absenţa blocajului încrucişat. Intr-o variantă de realizare a invenţiei în formatul BLI blocarea încrucişată este considerată ca a avut loc calitativ între anticorpi, dacă nu se observă o legare suplimentară a anticorpului testat. Intr-o variantă de realizare a invenţiei, în calitate de control este confirmată blocarea încrucişată a anticorpului de referinţă cu sine înseşi; în care testul este determinat că funcţionează corect, dacă anticorpul de referinţă poate bloca încrucişat legarea a sine înseşi cu LAG3 de legare. Capacitatea unui anticorp studiat de a inhiba legarea, de exemplu, a Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, la LAG3 (de exemplu, LAG3 umană) demonstrează că anticorpul testat poate bloca încrucişat Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2 pentru legarea la LAG3 (de exemplu, LAG3 umană) şi, astfel, poate, în unele cazuri, să se lege la acelaşi epitop pe LAG3 (de exemplu, LAG3 umană) ca şi Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2. După cum s-a menţionat mai sus, anticorpii şi fragmentele care se leagă la acelaşi epitop, ca oricare dintre anticorpii anti-

LAG3 sau fragmente ale prezentei invenţii, sunt de asemenea, parte din volumul prezentei invenţii. Intr-o variantă de realizare a invenţiei BLI se realizează într-un format de tip sandwich, in care un anticorp anti-LAG3 de referinţă sau fragmentul de legare la antigen este imobilizat pe sondă şi apoi legat cu LAG3. Apoi anticorpul anti-LAG3 de testare sau fragmentul de legare la antigen este apoi testat pentru abilitatea de a bloca legarea anticorpului sau fragmentului de referinţă.

Anticorpii "4A10", "19E8", "11C9" şi "22D2" anti-LAG3 şi fragmentele acestora de legare la antigen, menţionaţi aici, conţin CDR-L1, CDR L2 şi CDR-L3 ale lanţurilor uşoare de imunoglobulină murină 4A10, 19E8, 11C9 sau 22D2 şi variante ale acestora, respectiv; precum şi CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale lanţurilor grele de imunoglobulină murină 4A10, 19E8, 11C9 sau 22D2 şi variante ale acestora, respectiv. Aşa anticorpii "4A10", "19E8", "11C9" şi "22D2" şi fragmente pot fi anticorpi umanizaţi sau fragmente de legare la antigen ale acestora, cum ar fi Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 sau Ab9.

Exemple de lanţuri de imunoglobulină ale anticorpilor anti-LAG3, precum şi CDR ale acestora includ, dar nelimitandu-se:

4A10- secvenţa V_H

ATGAAATGCAGCTGGGTCATCTTCTTCCTGATGGCAGTGGTTATAGGAATCAATT
CAGAGGTTCAGCTGCTCCAGTCTGGGGCAGAACTTGTGAGGTCAGGGGCCTCAGTCA
AGTTGTCCTGCACAGCCTCTGGCTTCAACATTGAAGACTACTATATGCACTGGATGAA
ACAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGATGGATTGATCCTGTGAATGGTGA
TACTGAATATGCCCCGAAGTTCCAGGGCAAGGCCACTATGACTGCAGACACATCCTCC
AACACAGCCTACCTACACCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTACT
GTAATTTCTATGATGGTTACCTCTTTGCTTTCTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACTGTC
TCTGCA

(SEQ ID NR: 1, in care CDR sunt subliniate şi în care secvenţa semnal este înscrisă cu caractere aldine).

MKCSWVIFFLMAVVIGINSEVQLLQSGAELVRSGASVKLSCTASGFNIEDYYMHWMKQ
RPEQGLEWIGWIDPVNGDTEYAPKFQGKATMTADTSSNTAYLHLNSLTSEDTAVYYCNF
YDGYLFAFWGQGTLVTVSA

(SEQ ID NR: 2, în care CDR sunt subliniate şi în care secvenţa semnal este înscrisă cu caractere aldine).

CDR-H1: GFNIEDYYMH (SEQ ID NR: 3)

CDR-H2: WIDPVNGDTEYAPKFQG (SEQ ID NR: 4)

CDR-H3: YDGYLFAF (SEQ ID NR: 5)

4A10- Secvenţa V_L

ATGAGGTGCCTAGCTGAGTTCCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCTGGAGCC
ATTGGGGATATTGTGCTGACTCAGGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTCCTGGAGAGT
CAGTGTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATAGTGATGGCAACACTTA
TCTGTATTGGCTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATATATCGGATG
TCCAACCTTGCCTCAGGGGTCCCAGACAGGTTCAGCGGCAGTGGGTCAGGAACTGTTT
TCACACTGAGAATCAGCAGACTGGAGGCTGAGGATGTGGGTATTTATTACTGTATGCA
ACATCTAGAATATCCTTTCACGTTTGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

(SEQ ID NR: 6, in care CDR sunt subliniate şi în care secvenţa semnal este înscrisă cu caractere aldine).

MRCLAEFLGLLVLWIPGAIGDIVLTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSLLHSDGNTYLYW
LLQRPGQSPQLLIYRMSNLASGVPDRFSGSGSGTVFTLRISRLEAEDVGIYYCMQHLEYPF
TFGGGTKLEIK

(SEQ ID NO: 7, în care CDR sunt subliniate şi în care secvenţa semnal este înscrisă cu caractere aldine).

CDR-L1: RSSKSLLHSDGNTYLY (SEQ ID NR: 8)

CDR-L2: YRMSNLAS (SEQ ID NR: 9)

CDR-L3: MQHLEYPFT (SEQ ID NR: 10)

19E8- Secvenţa V_H

ATGGGATGGAGCTGGATCTTTCTTTTCCTCCTGTCAGGAACTGCAGGTGTCCGTT
GCCAGATCCGACTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA
AGATATCCTGCAAGGCTTCTGGGTCCTCCTTCACTGACTACTATATAAACTGGGTGAA
GCAGAAGCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGATTTATCCTGGAAGCGGTAA
TTCTATCTACAATGAGAACTTCAAGGCCAAGGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCC
AGCACAGCCTACATGCATCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCTGTCTATTTCT

GTGCAAGAGAGGCTGATTACGACGATGCTTTGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCGG
TCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NR: 11, in care CDR sunt subliniate şi în care secvenţa semnal este înscrisă cu caractere aldine).

MGWSWIFLFLLSGTAGVRCQIRLQQSGPELVKPGASVKISCKASGSSFTDYYINWVKQK
PGQGLEWIGWIYPGSGNSIYNENFKAKATLTVDTSSSTAYMHLSSLTSEDTAVYFCAREA
DYDDALDYWGQGTSVTVSS
(SEQ ID NR: 12, în care CDR sunt subliniate şi în care secvenţa semnal este înscrisă cu caractere aldine).

CDR-H1: GSSFTDYYIN (SEQ ID NR: 13)
CDR-H2: WIYPGSGNSIYNENFKA (SEQ ID NR: 14)
CDR-H3: EADYDDALDY (SEQ ID NR: 15)
19E8- Secvenţă V_L

ATGGTATCCACACCTCAGTTCCTTGTATTTTTGCTTTTCTGGATTCCAGCCTCCA
GAGGTCACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGCCATTCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAAAG
AGTCAGTTTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGCATTGGCACAAGCATACACTGGTATCAG
CAAAGAACAAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAAGTATGCTTCTGAGTCTATCTCTG
GGATCCCTTCCAGGTTTAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTTACTCTTAGCATCAA
CAGTGTGGAGTCAGAAGATATTGCAGATTATTACTGTCAACAAAGTAATAGCTGGCC
AACGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA
(SEQ ID NR: 16, in care CDR sunt subliniate şi în care secvenţa semnal este înscrisă cu caractere aldine).

MVSTPQFLVFLLFWIPASRGHILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQSIGTSIHWYQQRTN
G SPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQSNS
WPTYTFGGGTKLEIK
(SEQ ID NR: 17, în care CDR sunt subliniate şi în care secvenţa semnal este înscrisă cu caractere aldine).

CDR-L1: RASQSIGTSIH (SEQ ID NR: 18)
CDR-L2: YASESIS (SEQ ID NR: 19)
CDR-L3: QQSNSWPTYT (SEQ ID NR: 20)
11C9- secvenţa V_H

ATGAGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCAACT
CCCAGGTCCAACTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTTGTGATGCCTGGGGCTTCAGCGA
AGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACACTCACTGACTACTGGATGCACTGGGTGAA
GCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATCGGAGCGATTGATATTTCTGATAGTTAT
TCTAGCTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACGAATCCTCC
AGCACAGCCTACATGCAGCTCACCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACT
GTGCAAGATCCCCTTTCTACAATAGTAGAGGGGGGAACTACTTTGACTACTGGGGCCA
AGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
(SEQ ID NR: 21, in care CDR sunt subliniate şi în care secvenţa semnal este înscrisă cu caractere aldine).

MRWSCIILFLVATATGVNSQVQLQQPGAELVMPGASAKMSCKASGYTLTDYW
MHWVKQRPGQGLEWIGAIDISDSYSSYNQKFKGKATLTVDESSSTAYMQLTSLTSEDSAV
YYCARSPFYNSRGGNYFDYWGQGTTLTVSS
(SEQ ID NR: 22, în care CDR sunt subliniate şi în care secvenţa semnal este înscrisă cu caractere aldine).

CDR-H1: GYTLTDYWMH (SEQ ID NR: 23)
CDR-H2: AIDISDSYSSYNQKFKG (SEQ ID NR: 24)
CDR-H3: SPFYNSRGGNYFDY (SEQ ID NR: 25)
11C9- Secvenţa V_L.

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCA
GATGTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAG
AGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAAACTGGTATCAG
CAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCTGATCTACTACACATCAAGATTACACTCAG
GAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAG
CAACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTGATACGCTTCCT
CCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA
(SEQ ID NR: 26, in care CDR sunt subliniate şi în care secvenţa semnal este înscrisă cu caractere aldine).

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQK
PDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGDTLPPWTFGG
GTKLEIK

(SEQ ID NR: 27, în care CDR sunt subliniate şi în care secvenţa semnal este înscrisă cu caractere aldine).

CDR-L1: RASQDISNYLN (SEQ ID NR: 28)

CDR-L2: YTSRLHS (SEQ ID NR: 29)

CDR-L3: QQGDTLPPWT (SEQ ID NR: 30)

22D2- Secvenţa V_H

ATGGGATGGACCTGGATCTTTCTCTTCTTCCTGTCAGGAACTGCAGGTGTCCTCT
CTGAGGTCCTGCTGCTACAGTCTGGACCTGAACTGGTGAAGCCTGGGACTTCAGTGAA
AATCCCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACAACGTGGACTGGGTGAAG
CAGCGCCATGGAAAGGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCAAACAATGGTGGT
ACTATCTACAGTCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTTGACAAGTCCTCCA
GCACAGCCTTCATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCAGTCTATTTCTG
TGCAAGGAACTATAGGTGGTTTGGTGCTATGGACCACTGGGGTCAAGGAACCTCAGT
CACCGTCTCCTCAGCCAAAACAACAGCCCCATCGGTCTATCCACTG

(SEQ ID NR: 31, in care CDR sunt subliniate şi în care secvenţa semnal este înscrisă cu caractere aldine).

MGWTWIFLFFLSGTAGVLSEVLLLQSGPELVKPGTSVKIPCKASGYTFTDYNVDWVKQ
RHGKGLEWIGDINPNNGGTIYSQKFKGKATLTVDKSSSTAFMELRSLTSEDTAVYFCARN
YRWFGAMDHWGQGTSVTVSS

(SEQ ID NR: 32, în care CDR sunt subliniate şi în care secvenţa semnal este înscrisă cu caractere aldine).

CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NR: 33)

CDR-H2: DINPNNGGTIYSQKFKG (SEQ ID NR: 34)

CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35)

22D2- Secvenţa V_L

ATGGAGACAGACACAATCCTGCTATGGGTGCTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCC
ACTGGTGACATTGTGTTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCCAGGGCAGA
GGGCCACCATTTCCTGCAAGGCCAGTCAAAGTCTTGATTATGAAGGTGATAGTGATAT
GAATTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAGACTCCTCATCTCTGGTGCATCC
AATCTAGAGTCTGGGATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC
ACTGTTAACATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAA
GTACTGAGGATCCTCGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAACGGGCTG
ATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGG
TGCCTCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGG
AAGATTGATGGCAGTGAACGACAAAATGGCG

(SEQ ID NR: 36, in care CDR sunt subliniate şi în care secvenţa semnal este înscrisă cu caractere aldine).

METDTILLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSPGQRATISCKASQSLDYEGDSDMN
WYQQKPGQPPRLLISGASNLESGIPARFSGSGSGTDFTVNIHPVEEEDAATYYCQQSTEDP
RTFGGGTKLEIK

(SEQ ID NR: 37, în care CDR sunt subliniate şi în care secvenţa semnal este înscrisă cu caractere aldine).

CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38)

CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NR: 39)

CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40)

Lanţurile grele sau uşoare parentale murine 22D2 pot fi desemnate în prezenta descriere LB145.22D2.E1.1D1. Lanţurile grele sau uşoare parentale murine 19E8 pot fi desemnate în prezenta descriere LB148.19E8.G1.1A1. Lanţurile grele sau uşoare parentale murine 4A10 pot fi desemnate in prezenta descriere ca LB 148.4A10.1H1. Lanţurile grele sau uşoare parentale murine 11C9 pot fi desemnate in prezenta descriere ca LB148.11C9.1C1.

Prezenta invenţie include, de asemenea, orice anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonişti) care conţine unul sau mai multe lanţuri grele şi/sau uşoare (sau variante ale acestora) sau CDR (sau variante ale acestora), sau fragmente mature ale unor astfel de lanţuri (sau variante ale acestora), sau domenii variabile ale unor astfel de lanţuri

(sau variante ale acestora), care sunt indicate in continuare. Lanţurile uşoare pot fi desemnate ca "V_L" sau "V_K" şi lanţurile grele pot fi desemnate cu "V_H".

Lanţuri de imunoglobulină murină

În calitate de asemenea în prezenta descriere pot fi menţionate lanţurile, indicate în continuare, avand desemnarea "4A10", "19E8", "11C9" sau "22D2". Aşa cum se descrie în prezenta descriere, volumul prezentei invenţii include anticorpi anti-LAG3 (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpi umanizaţi antagonişti) şi fragmente ale acestora de legare la antigen , care conţin oricare una sau mai multe (de exemplu, 3) CDR ale lanţului uşor şi/sau oricare una sau mai multe (de exemplu, 3) CDR ale lanţului greu din lanţurile de imunoglobulină, prezentate in continuare; sau orice domeniu variabil matur al unui lanţ uşor de imunoglobulină şi/sau un domeniu variabil matur al unui lanţ greu de imunoglobulină, prezent în SEQ ID NR: 45-104.

Lanţuri umanizate

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 umanizat (de exemplu, anticorp umanizat antagonist) sau un fragment de legare la antigen, conform prezentei invenţii, conţine orice combinaţie de domenii variabile ale lanţurilor grele sau uşoare mature ale următoarelor imunoglobuline. Intr-o variantă de realizare a invenţiei lanţurile uşoare umanizate 11C9 sunt împerecheate cu lanţuri grele umanizate 11C9; lanţurile uşoare umanizate 19E8 sunt împerecheate cu lanţuri grele umanizate 19E8; lanţurile uşoare umanizate 4A10 sunt împerecheate cu lanţuri grele umanizate 4A10 şi lanţurile uşoare umanizate 22D2 sunt împerecheate cu lanţuri grele umanizate 22D2. Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 umanizat sau un fragment al acestuia de legare la antigen conţine domeniului variabil al lanţului uşor al imunoglobulinei "45AGX_ 22D2_VL3", de exemplu, care conţine secvenţa de aminoacizi din SEQ ID NO: 274 sau un fragment matur al acestora (de exemplu, aminoacizii 21-131 din SEQ ID NR: 274) şi domeniul variabil al lanţului greu al imunoglobulinei "umanizate x [LAG3_H] mAb.22D2 VH6 N54D" sau "umanizate x [LAG3_H] mAb.22D2 VH6 N54G", conţinând secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 426 sau SEQ ID NO: 427, respectiv.

Lanţurile, prezentate în continuare, având denumirea "4A10", "19E8", "11C9" sau "22D2", pot fi menţionate ca atare aici. Aşa cum s-a discutat aici, volumul prezentei invenţii include anticorpi anti-LAG3 (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi) şi fragmente ale acestora de legare la antigen , care conţin oricare unul sau mai multe (de exemplu, 3) lanţuri uşoare ale CDR şi/sau oricare unul sau mai multe (de exemplu, 3) lanţuri grele ale CDR din lanţurile de imunoglobulină menţionate în prezenta descriere; sau orice domeniu V_L matur sau neprocesat, sau un lanţ uşor de imunoglobulină şi/sau domeniu V_H matur sau neprocesat sau un lanţ greu de imunoglobulină, menţionate în prezenta descriere. Volumul prezentei invenţii include, de asemenea, oricare dintre polipeptidele sau polinucleotidele umanizate sau domeniile variabile ale acestora având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme sau deleţii punctiforme.

Realizările concrete ale invenţiei includ anticorpi umanizaţi anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen, care conţin lanţurile grele şi uşoare ale imunoglobulinei prezentate în continuare sau orice anticorp sau fragment având lanţul greu şi uşor al CDR acestora (de exemplu, IgG1 sau IgG4). Astfel de anticorpi şi fragmente pot fi denumite cu oricare dintre Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 sau Ab9 după cum urmează:

- Ab1: lanţul uşor umanizat 45AGX umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) Kappa (PX) (sau domeniul variabil al acestuia) şi lanţul greu umanizat 53AHH umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6) IgG1/Kappa (PX) (sau domeniul variabil al acestuia); de exemplu, care conţine:

lanţul uşor al imunoglobulinei, conţinând secvenţa de aminoacizi:
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(aminoacizii 21-238 din SEQ ID NR: 126); şi

lanţul greu al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNNGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE

LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NR: 106); sau
domeniul variabil al lanţului uşor de imunoglobulină, care conţine secvenţa de aminoacizi:
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK
(Aminoacizii 21-131 din SEQ ID NR: 126 (CDR subliniate)); şi
domeniul variabil al lanţului greu de imunoglobulină, conţinând secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNNGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SS
(Aminoacizii 1 - 119 din SEQ ID NR: 106 (CDR subliniate))
sau conţinând CDR:
CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38);
CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NR: 39);
CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40);
CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NR: 33);
CDR-H2: DINPNNGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 458); şi
CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35)

- Ab2: lanţul uşor umanizat 45AGX umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.Dl (VL3)) Kappa (PX) (sau domeniul variabil al acestuia) şi lanţul greu umanizat 56AHH umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1VH6N55S) IgG1 / Kappa (PX) (sau domeniul variabil al acestuia); de exemplu: care conţine:
lanţul uşor al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(aminoacizii 21-238 din SEQ ID NR: 126); şi
lanţul greu de imunoglobulină, care conţine secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNSGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NR: 108); sau
domeniul variabil al lanţului uşor de imunoglobulină, care conţine secvenţa de aminoacizi:
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK
(Aminoacizii 21-131 din SEQ ID NR: 126 (CDR subliniate)); şi
domeniul variabil al lanţului greu de imunoglobulină, cuprinzând secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNSGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SS
(Aminoacizii 1-119 din SEQ ID NR: 108 (CDR subliniate))
sau cuprinzand CDR:
CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38);
CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NR: 39);
CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40);
CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NR: 33);
CDR-H2: DINPNSGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 456); şi
CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35)

- Ab3: lanţul uşor umanizat 45AGX umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.Dl (VL3)) Kappa (PX) (sau domeniul variabil al acestuia) şi lanţul greu umanizat 54AHH umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1VH6N55D) IgG1/Kappa (PX) (sau domeniul variabil al

acestuia); de exemplu, care conţine: lanţul uşor al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(aminoacizii 21-238 din SEQ ID NR: 126)
lanţul greu al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NR: 110); sau
domeniul variabil al lanţului uşor al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK
(Aminoacizii 21-131 din SEQ ID NR: 126 (CDR subliniate)); şi
domeniului variabil al lanţului greu al imunoglobulinei, cuprinzând secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SS
(Aminoacizii 1-119 din SEQ ID NR: 110 (CDR subliniate))
sau cuprinzand CDR:
CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38);
CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NR: 39);
CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40);
CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NR: 33);
CDR-H2: DINPNDGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 457); şi
CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35)

- Ab4: lanţul uşor umanizat 45AGX umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.Dl (VL3)) Kappa (PX) (sau domeniul variabil al acestuia) şi lanţul greu umanizat 52AHH umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55Q) IgG1 / Kappa (PX) (sau domeniul variabil al acestuia); de exemplu, care conţine: lanţul uşor al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(aminoacizii 21-238 din SEQ ID NR: 126); şi
lanţul greu al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NR: 112); sau
domeniului variabil al lanţului uşor al imunoglobulinei care conţine secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SS
(Aminoacizii 21-131 din SEQ ID NR: 126 (CDR subliniate)); şi
domeniului variabil al lanţului greu al imunoglobulinei cuprinzând secvenţa de aminoacizi:

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SS
(Aminoacizii 1-119 din SEQ ID NR: 112 (CDR subliniate))
sau cuprinzand CDR:
CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38);
CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NR: 39);
CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40);
CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NR: 33);
CDR-H2: DINPNQGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 455); şi
CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35)

- Ab5: lanţul uşor umanizat 45AGX umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.Dl (VL3)) Kappa (PX) (sau domeniul variabil al acestuia) şi lanţul greu umanizat 57AHH umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6) IgG4 S228P (PX) (sau domeniul variabil al acestuia); de exemplu, care conţine: lanţul uşor al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(aminoacizii 21-238 din SEQ ID NR: 126); şi
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNNGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
(SEQ ID NR: 114); sau
domeniului variabil al lanţul uşor al imunoglobulinei cuprinzând secvenţa de aminoacizi:
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK
(Aminoacizii 21-131 din SEQ ID NR: 126 (CDR subliniate)); şi
domeniului variabil al lanţul greu al imunoglobulinei cuprinzând secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNNGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SS
(Aminoacizii 1-119 din SEQ ID NR: 114 (CDR subliniate))
sau cuprinzand CDR:
CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38);
CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NR: 39);
CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40);
CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NR: 33);
CDR-H2: DINPNNGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 458); şi
CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35)

- Ab6: lanţul uşor umanizat 45AGX umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.Dl (VL3)) Kappa (PX) (sau domeniul variabil al acestuia) şi lanţul greu umanizat 73AHD umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55D) IgG4S228P / Kappa (PX) (sau domeniul variabil al acestuia); de exemplu, care conţine: lanţul uşor al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(aminoacizii 21-238 din SEQ ID NR: 126); şi
lanţul greu al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV

SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
(SEQ ID NR: 116); sau
domeniului variabil al lanţului uşor al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK
(Aminoacizii 21-131 din SEQ ID NR: 126 (CDR subliniate)); şi
domeniului variabil al lanţului greu al imunoglobulinei cuprinzând secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SS
(Aminoacizii 1-119 din SEQ ID NR: 116 (CDR subliniate))
sau cuprinzand CD:
CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38);
CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NR: 39);
CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40);
CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NR: 33);
CDR-H2: DINPNDGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 457); şi
CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35)

- Ab7: lanţul uşor umanizat 45AGX umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.Dl (VL3)) Kappa (PX) (sau domeniul variabil al acestuia) şi lanţul greu umanizat 21AHG umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55S/VL3) IgG4S228P / Kappa (PX) (sau domeniul variabil al acestuia); de exemplu, care conţine: lanţul uşor al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(Aminoacizii 21-238 din SEQ ID NR: 126); şi
lanţul greu al imunoglobulinei care conţine secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNSGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
(SEQ ID NR: 118); sau
domeniului variabil al lanţului uşor al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK
(Aminoacizii 21-131 din SEQ ID NR: 126 (CDR subliniate)); şi
domeniului variabil al lanţului greu al imunoglobulinei cuprinzând secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNSGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SS
(Aminoacizii 1-119 din SEQ ID NR: 118 (CDR subliniate))
sau cuprinzand CDR:
CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38);
CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NR: 39);
CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40);
CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NR: 33);
CDR-H2: DINPNSGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 456); şi
CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35)

- Ab8: lanţul uşor umanizat 45AGX umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.Dl (VL3)) Kappa (PX) (sau domeniul variabil al acestuia) şi lanţul greu umanizat 80AHG umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55Q/VL3) IgG4S228P / Kappa (PX) (sau domeniul variabil al acestuia); de exemplu, care conţine: lanţul uşor al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(Aminoacizii 21-238 din SEQ ID NR: 126); şi
lanţul greu al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
(SEQ ID NR: 120); sau
domeniului variabil al lanţului uşor al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK
(Aminoacizii 21-131 din SEQ ID NR: 126 (CDR subliniate)); şi
domeniului variabil al lanţului greu al imunoglobulinei, cuprinzând secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SS
(Aminoacizii 1-119 din SEQ ID NR: 120 (CDR subliniate))
sau cuprinzand CDR:
CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38);
CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NR: 39);
CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40);
CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NR: 33);
CDR-H2: DINPNQGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 455); şi
CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35)
sau

- Ab9: lanţul uşor umanizat 45AGX umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.Dl (VL3)) Kappa (PX) (sau domeniul variabil al acestuia) şi lanţul greu umanizat 72AHD umanizat x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55G/VL3) IgG4S228P / Kappa (PX) (sau domeniul variabil al acestuia); de exemplu, care conţine: lanţul uşor al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP
PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(Aminoacizii 21-238 din SEQ ID NR: 126); şi
lanţul greu al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNGGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
(SEQ ID NR: 122); sau
domeniului variabil al lanţului uşor al imunoglobulinei, care conţine secvenţa de aminoacizi:

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK
(Aminoacizii 21-131 din SEQ ID NR: 126 (CDR subliniate)); şi
domeniului variabil al lanţului greu al imunoglobulinei, cuprinzând secvenţa de aminoacizi:
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNGGGTI
YAQKFQERVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTV
SS
(Aminoacizii 1-119 din SEQ ID NO: 122 (CDR subliniate))
sau cuprinzand CDR:
CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NR: 38);
CDR-L2: GASNLES (SEQ ID NR: 39);
CDR-L3: QQSTEDPRT (SEQ ID NR: 40);
CDR-H1: DYNVD (SEQ ID NR: 33);
CDR-H2: DINPNGGGTIYAQKFQE (SEQ ID NR: 454); şi
CDR-H3: NYRWFGAMDH (SEQ ID NR: 35)

Intr-o variantă de realizare a invenţiei CDR-H2 din orice anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, cuprinde secvenţa de aminoacizi:
DINPNX_1 GGTIYX_2 QKFX_3 X_4 (SEQ ID NR: 446)
in care,
X_1 = D, N, S sau Q
X_2 = A sau s
X_3 = Q sau K
X_4 = E sau G

Lanţuri grele umanizate ale imunoglobulinei sunt prezente în SEQ ID NR: 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 124, 128, 134, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 234, 235, 237, 239, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 406-419, 448, 449, 462 and 463. ADN care codifică lanţurile grele ale imunoglobulinei sunt prezente în SEQ ID NO: 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 127, 133, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 233, 236, 238, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396 and 398.

Lanţurile uşoare umanizate ale imunoglobulinei sunt prezente în SEQ ID NR: 126, 130, 132, 136, 138, 208, 210, 224, 226, 228, 230, 232, 241, 257, 259, 261, 263, 351, 369, 371, 373, 375, 401, 403, 405, 450-453, 426, 427 şi 459-461. ADN care codifică lanţurile uşoare umanizate ale imunoglobulinei sunt prezente in SEQ ID NR: 125, 129, 131, 135, 137, 207, 209, 223, 225, 227, 229, 231, 240, 256, 258, 260, 262, 350, 368, 370, 372, 374, 400, 402 şi 404.

O "variantă" a unei polipeptide, cum ar fi un lanţ de imunoglobulină, se referă la o polipeptidă care conţine secvenţa de aminoacizi care în cel puţin aproximativ 70…99,9% (de exemplu, 70, 72, 74, 75, 76, 79, 80, 81 , 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9%) este identică sau similară cu secvenţa de aminoacid menţionată în prezenta descriere; când comparaţia este realizată prin algoritmul BLAST, în care parametrii algoritmului sunt selectaţi pentru a da cea mai mare potrivire între secvenţele respective pe toată lungimea secvenţelor de referinţă respective (de exemplu, semnificaţia prag aşteptată: 10, mărimea cuvântului: 3; numărul maximal de corespunderi în intervalul de interogare: 0; matricea BLOSUM 62, penalizare de decalaj: introducere 11, extensie 1; ajustarea condiţionată a matricei de estimare a compoziţiei).

O "variantă" a unei polinucleotide se referă la o polinucleotidă, care conţine o secvenţă de nucleotide, care în cel puţin aproximativ 70-99.9% (de exemplu, 70, 72, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85 , 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9%) este identică cu o secvenţă de nucleotide de referinţă prezentă aici; atunci când comparaţia este realizată prin

algoritmul BLAST, în care parametrii algoritmului sunt selectaţi pentru a da cea mai mare potrivire între secvenţele respective pe toată lungimea secvenţelor de referinţă respective (de exemplu, semnificaţia prag aşteptată: 10, mărimea cuvântului: 28; numărul maximal de corespundere in intervalul de interogare: 0; indicatorul de corespundere/necorespundere: 1, 2, penalizare de decalaj: liniară).

Polipeptidele şi anticorpii anti-LAG3 şi fragmentele acestora de legare la antigen (de exemplu, anticorpi umanizaţi), conform prezentei invenţii, într-o variantă de realizare a invenţiei includ o regiune variabilă a lanţului greu de imunoglobulină având cel puţin 78,99% (de exemplu, 79%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%) identitate a secvenţei de aminoacizi cu aminoacizii 1-119 din SEQ ID NR: 106; şi/sau o regiune variabilă a lanţului uşor al imunoglobulinei având cel puţin 78,38%) (de exemplu, 79%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%) identitate a secvenţei de aminoacizi cu aminoacizi 1-111 din SEQ ID NR: 224.

In plus, o variantă poate fi o polipeptidă care conţine o secvenţă de aminoacizi care este prezentată aici, cu excepţia unei sau mai multor (de exemplu, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10) mutaţii, cum ar fi, de exemplu, mutaţiile missense (de exemplu, substituţii conservative), mutaţiile non-sens, deleţiile sau inserţiile. O astfel de polipeptidă poate fi un lanţ uşor de imunoglobulină, un lanţ greu de imunoglobulină şi/sau CDR (de exemplu, una sau mai multe dintre CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 şi/sau CDR -H3).

Aşa cum s-a discutat aici, prezenta invenţie include anticorpi anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen , care includ una sau mai multe variante de secvenţe de cadru (de exemplu, una sau mai multe dintre FR-L1, FR-L2, FR-L3, FR- L4, FR-H1, FR-H2, FR-H3 şi/sau FR-H4), CDR (de exemplu, 1, 2 sau 3 variante ale CDR-L şi/sau 1, 2 sau 3 variante ale CDR-H) şi/sau lanţuri de imunoglobulină (de exemplu, 1 sau 2 variante V_L şi/sau 1 sau 2 variante de V_H), ale căror secvenţe sunt prezentate direct în această descriere. Astfel de anticorpi şi fragmente ale acestora de legare la antigen pot înseşi să fie denumite ca variante. Lanţurile polipeptidice simple, care includ una sau mai multe variante FR, CDR-L, CDR-H şi/sau lanţuri de imunoglobulină înseşi sunt, de asemenea, parte din prezenta invenţie.

Polinucleotidele, care codifică astfel de variante de lanţuri polipeptidice, sunt, de asemenea, parte a prezentei invenţii. De exemplu, prezenta invenţie se referă la anticorpi anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen , care cuprind secvenţa de aminoacizi a V_H şi V_L ale anticorpilor Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 sau Ab9, care sunt prezentate aici, precum şi variante ale acestora care conţin CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 sau Ab9 menţionaţi, dar care prezintă 70% sau mai mult (de exemplu, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% sau 99%) identitate sau similitudine generală a secvenţei de aminoacizi cu V_H şi V_L menţionate ale Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 sau Ab9. Astfel, în aceste realizări CDR ale anticorpilor şi fragmentelor sunt identice cu cele ale V_H şi V_L ale Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 sau Ab9, dar in regiunile de cadru şi/sau domeniile constante ale imunoglobulinelor se întâlnesc orice deosebiri de asemenea V_H şi V_L.

Invenţia se referă la variante de anticorpi anti-LAG3 sau fragmente ale acestora de legare la antigen (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpi umanizaţi antagonişti), care conţin una sau mai multe variante de CDR (de exemplu, una sau mai multe dintre CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 , CDR-H1, CDR-H2 şi/sau CDR-H3) şi/sau regiuni de cadru (de exemplu, una sau mai multe dintre FR1, FR2, FR3 şi/sau FR4), care sunt prezentate în această descriere; şi/sau unul sau mai multe variante de domenii V_L şi/sau una sau mai multe variante de domenii V_H ale unor astfel de anticorpi sau fragmente, care sunt prezentate aici, de exemplu, cu cel puţin 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% sau 99,9% identitate sau similitudine a secvenţei, de exemplu, cu SEQ ID NR: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18 , 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57 , 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 106, 108 , 1 10, 1 12, 1 14, 1 16, 1 18, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 31 1, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351 , 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401 , 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 41 1, 412, 413, 414, 415, 416, 417,

418, 419, 426, 427, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 446, 448, 449, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463 sau 464; care specific se leagă la LAG3.

Aşa cum s-a discutat mai sus, volumul prezentei invenţii include variante de anticorpi anti-LAG3 sau fragmente de legare la antigen, care conţin una sau mai multe variante de CDR (de exemplu, 1, 2 sau 3 variante de CDR şi/sau 1, 2 sau 3 variante de CDR H); şi/sau regiuni cadru (de exemplu, una sau mai multe dintre FR1, FR2, FR3 şi/sau FR4) şi/sau variante de domenii V_L şi/sau variante de domenii V_H (cu sau fără secvenţă de semnal) având 1, 2, 3 , 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 sau mai multe mutaţii. Mutaţiile pot include mutaţii punctiforme, care reprezintă substituţii conservative sau neconservative ale aminoacizilor sau deleţii punctiforme, de exemplu, intr-o regiune cadru şi/sau în CDR. Aşa cum s-a discutat mai sus, prezenta invenţie se referă la anticorpi anti-LAG3 şi la fragmente de legare la antigen acestuia cuprinzand CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 al Ab1, Ab2, Ab3, AB4 , AB5, AB6, AB7, Ab8 sau Ab9, dar care au mutaţii în regiunile cadru ale acestora.

Variantele anticorpilor anti-LAG3 modificate conservativ şi fragmentele acestora de legare la antigen sunt, de asemenea, parte a prezentei invenţii. O "variantă modificată conservativ" sau "substituţie conservativă" se referă la o variantă, în care există una sau mai multe substituţii ale aminoacizilor intr-o polipeptidă cu alţi aminoacizi care au caracteristici similare (de exemplu, sarcină, dimensiunea catenei laterale, hidrofobie/hidrofilie, conformaţie şi rigiditatea lanţului principal, etc.). Astfel de modificări pot fi realizate frecvent fără a perturba semnificativ activitatea biologică a anticorpului sau fragmentului. Specialiştii în acest domeniu recunosc că, în general, substituţiile unice ale aminoacizilor în regiunile neesenţiale ale unei polipeptide nu modifică în mod substanţial activitatea biologică (Watson et al. Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., 1987, p. 224 (4th Ed.)). În plus, substituţiile structurale sau funcţionale ale aminoacizilor similari cu o probabilitate mai redusă vor afecta activitatea biologică.

Variantele de anticorpi anti-LAG3 sau fragmente de legare la antigen, conform prezentei invenţii, care sunt descrise aici, conţin una sau mai multe CDR (de exemplu, 1, 2 sau 3 variante ale CDR-L şi/sau 1, 2 sau 3 variante ale CDR-H); regiuni cadru (de exemplu, una sau mai multe dintre FR1, FR2, FR3 şi/sau FR4); şi/sau lanţuri de imunoglobulină având una sau mai multe substituţii conservative. De exemplu, astfel de anticorpi şi fragmente pot cuprinde secvenţele de aminoacizi descrise aici, de exemplu, SEQ ID NR: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19 , 20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59 , 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 106, 108, 110 , 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160 , 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210 , 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 241 , 243, 245, 247, 249, 251 , 253, 255, 257, 259, 261 , 263, 265, 267, 269, 271 , 273, 275, 277, 279, 281 , 283, 285, 287, 289, 291 , 293, 295, 297, 299, 301 , 303, 305, 307, 309, 31 1 , 313, 315, 317, 319, 321 , 323, 325, 327, 329, 331 , 333, 335, 337, 339, 341 , 343, 345, 347, 349, 351 , 353, 355, 357, 359, 361 , 363, 365, 367, 369, 371 , 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391 , 393, 395, 397, 399, 401 , 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411 , 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 426, 427, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441 , 442, 446, 448, 449, 451 , 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461 , 462, 463 sau 464; în care aşa secvenţe de aminoacid pot conţine 1 , 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20 sau mai multe substituţii conservative ale aminoacizilor acestora. Exemple de substituţii conservative sunt prezentate in Tabelul 1.

Exemple de substituţii conservative a aminoacizilor

Tabelul 1

Reziduul iniţial	Substituţia conservativă
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val

Reziduul iniţial	Substituţia conservativă
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

Variantele funcţional conservative ale anticorpilor anti-LAG3 şi fragmentelor acestora de legare la antigen sunt, de asemenea, parte a prezentei invenţii. Oricare dintre variantele de anticorpi anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen (aşa cum se discută aici) pot fi "variante funcţional conservative". Astfel de variante funcţional conservative pot, în unele cazuri, de asemenea, fi caracterizate ca variante modificate conservativ. "Variantele funcţional conservative", aşa cum este utilizat aici, se referă la variante ale anticorpilor anti-LAG3 sau fragmentelor acestora de legare la antigen, in care unul sau mai multe reziduuri de aminoacizi (de exemplu, de 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 CDR şi/sau a V_L şi/sau V_H) sunt modificate fără a afecta semnificativ una sau mai multe proprietăţi funcţionale ale anticorpului sau fragmentului. Intr-o variantă de realizare a invenţiei varianta funcţională conservativă a anticorpului anti-LAG3 şi fragmentelor acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonişti) conţin o variantă a unui lanţ de imunoglobulină (de exemplu, una sau două variante ale V_H şi/sau una sau mai multe variante V_L) şi/sau CDR (de exemplu, 1, 2 sau 3 variante ale CDR-L şi/sau 1, 2 sau 3 variante ale CDR-H) din oricare dintre cele prezentate aici, de exemplu, oricare dintre SEQ ID NR: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27 , 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71 , 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 106, 108, 1 10, 1 12, 1 14, 1 16, 1 18, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 31 1, 313, 315 , 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365 , 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410 , 41 1, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 426, 427, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 446, 448, 449, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463 sau 464; care prezintă una sau mai multe dintre următoarele proprietăţi funcţionale:

- inhibă legarea LAG3 la moleculele MHC clasa II, de exemplu, pe celulele Daudi; de exemplu, inhibă legarea LAG3 uman/MHC clasa II pe celulele Daudi cu IC_{50} de aproximativ 1.9-2.9 nM, de exemplu, 2,1 nM, 2,8 nM, 2,0 nM, 1,9 nM, 2,5 nM, 2,6 nM, 2,1 nM, 2,4 nM sau 2,5 nM (de exemplu, circa 2,1-2,6 nM);
- concurează cu moleculele MHC clasa II pentru legarea LAG3 de exemplu, pe celulele Daudi;
- leagă bucla suplimentară LAG3;
- leagă LAG3 cu afinitatea K_D de circa 10^{-9} M până la aproximativ $2x10^{-12}$ M (de exemplu, la măsurarea prin rezonanţa plasmonului de suprafaţă sau KinExA); de exemplu, leagă LAG3 uman cu K_D de aproximativ 2, 3, 6, 10 sau 11 pM (de exemplu, 2…11) şi/sau leagă LAG3 de maimuţă cynomolgus cu K_D de aproximativ 11, 12, 16 sau 25 pM (de exemplu, 11…25 pM), de exemplu, cu KinExA;
- se leagă la LAG3 nativ pe suprafaţa celulelor T CD4+ şi/sau CD8+ T activate; de exemplu, leagă celulele T CD4+ umane, care exprimă LAG3 uman, cu EC_{50} de aproximativ 39, 41 sau 57 pM (de exemplu, circa 39…57 pM); leagă celulele T CD8+ umane, care exprimă LAG3 uman, cu EC_{50} de aproximativ 33, 35 sau 49 pM (de exemplu, circa 33…49 pM); leagă celulele T CD4+ de maimuţă cynomolgus, care exprimă LAG3 de maimuţă cynomolgus, cu EC_{50} de aproximativ 27, 30 sau 35 pM (de exemplu, circa 27…35 pM); leagă celulele T CD8+

de maimuţă cynomolgus, care exprimă LAG3 de maimuţă cynomolgus, cu CE_{50} de aproximativ 30, 31 sau 41 pM
(de exemplu, circa 30…41 pM); de exemplu, in care celulele T sunt izolate din sange;

- se leagă la LAG3 uman şi/sau de la maimuţe cynomolgus, de exemplu, Macaca fascicularis sau Macaca mulatta;
- inhibă homodimerizarea LAG3;
- stimulează producţia de IL-2 de către celulele T antigen specifice, de exemplu, producţia de IL2 din hibridomul T celular murin 3A9, care exprimă LAG3 uman, cu EC_{50} de aproximativ 1,06…1,65 nM, 1,74…1,83 nM, 3,56…4,06 nM, 2,83…2,96 nM, 0,57…1,07 nM, 0,45…1,27 nM, 0,47…1,01 nM sau 0,72…1,08 nM;
- realizează marcarea ţesutului amigdalian şi/sau;
- amplifică activarea celulelor T cu anticorp anti-PD1, cum ar fi pembrolizumab, de exemplu, creşte producţia de IL-2 cu celule T;
- nu marchează creierul, inima, rinichii, ficatul, plămânii, pancreasul şi/sau ţesutul hipofizar;
- se leagă la LAG3 uman prin contactarea reziduurilor QEGAPAQL (aminoacizii 35-42 din SEQ ID NR: 443) şi RPARRADAGEYRAAVH (aminoacizii 137-152 din SEQ ID NR: 443) şi, opţional, a reziduurilor DERGRQRGDFSLW (aminoacizii 123-135 din SEQ ID NR: 443) ale LAG3; sau reziduurilor SPTIPLQDL (aminoacizii 45-53 din SEQ ID NR: 443) şi, opţional DERGRQRGDFSL (aminoacizii 123-134 din SEQ ID NR: 443) ale LAG3; sau reziduurilor HPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVL (aminoacizii 78-102 din SEQ ID NR: 443) ale LAG3; şi/sau prin protejarea atomilor de hidrogen pe cadrul amid al acestor reziduuri de substituirea cu deuteriu (de exemplu, din D_20).

Prezenta invenţie se referă la un procedeu de obţinere a unui anticorp sau fragment al acestuia de legare la antigen, care se leagă în mod specific la LAG3, care prevede administrarea la un animal gazdă neuman (de exemplu, şoarece, iepure, cămilă, lamă sau şobolan) a unei cantităţi eficiente de una sau mai multe peptide conţinând, constând sau constând în esenţă dintr-o secvenţă de aminoacizi selectată din grupa constand din QEGAPAQL (aminoacizii 35-42 din SEQ ID NR: 443); RPARRADAGEYRAAVH (aminoacizii 137-152 din SEQ ID NR: 443); DERGRQRGDFSLW (aminoacizii 123-135 din SEQ ID NR: 443); SPTIPLQDL (aminoacizii 45-53 din SEQ ID NR: 443); DERGRQRGDFSL (aminoacizii 123-134 din SEQ ID NR: 443) şi HPLAPGPHPAAPS SWGPRPRRYTVL (aminoacizii 78-102 din SEQ ID NR: 443), de exemplu, în care peptida este formulată cu un purtător farmaceutic acceptabil. Opţional, anticorpul sau fragmentul este izolat de la animalul gazdă, de exemplu, din serul sau sangele animalului gazdă. Opţional, animalului gazdă se administrează mai mult de o doza de peptidă. Astfel de peptide izolate sunt parte a prezentei invenţii, de exemplu, fiind fuzionate cu un imunogen, cum ar fi Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH), albumină serică umană sau albumină serică de bovină.

Identitatea secvenţelor se referă la gradul în care aminoacizii din două polipeptide sunt identice în poziţii echivalente, atunci când cele două secvenţe sunt aliniate optim. Similitudinea secvenţelor include reziduuri identice şi neidentice, aminoacizii fiind biochimic înrudiţi. Aminoacizii biochimic înrudiţi, care au proprietăţi similare şi pot fi interschimbabili sunt discutaţi mai sus. Algoritmii BLAST deseori sunt utilizaţi pentru analiza secvenţelor (Altschul et al. FEBS J. 272(20), 2005, p. 5101-5109; Altschul, S.F., et al. J. Mol. Biol., no 215, 1990, p. 403-410; Gish, W., et al. Nature Genet., no 3, 1993, p. 266-272; Madden, T.L., et al. Meth. Enzymol., no 266, 1996, p. 131-141; Altschul, S.F., et al. Nucleic Acids Res. no 25, 1997, p. 3389-3402; Zhang, J., et al. Genome Res. no 7, 1997, p. 649-656; Wootton, J.C., et al. Comput. Chem., no 17, 1993, p. 149-163; Hancock, J.M. et al. Comput. Appl. Biosci., no 10, 1994, p. 67-70; Dayhoff, M.O., et al. "A model of evolutionary change in proteins." in Atlas of Protein Sequence and Structure, vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), 1978, p. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Schwartz, R.M., *et al.*, "Matrices for detecting distant relationships." in Atlas of Protein Sequence and Structure, vol. 5, suppl. 3." M.O. Dayhoff (ed.), 1978, p. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Altschul, S.F. J. Mol. Biol., no 219, 1991, p. 555-565; States, D.J., et al. Methods, no 3, 1991, p. 66-70; Henikoff, S., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, no 89, 1992, p. 10915-10919; Altschul, S.F., et al. J. Mol. Evol., no 36, 1993, p. 290-300; Karlin, S., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, no 87, 1990, p. 2264-2268; Karlin, S., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, no 90, 1993, p. 5873-5877; Dembo, A., et al. Ann. Prob., no 22, 1994, p. 2022-2039; Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, ed.), 1997 p. 1-14, Plenum, New York).

Anticorpii anti-LAG3 sau fragmentele acestora de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonişti) pot cuprinde una, două, trei, patru, cinci sau şase regiuni de determinare a complementarităţii (CDR) ale lanţurile de imunoglobulină, descrise aici (în care 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 CDR sunt, în mod opţional, variantele prezentate aici). Una, două, trei, patru, cinci sau şase CDR pot fi independent selectate dintre secvenţele CDR ale diferitelor lanţuri de imunoglobulină, descrise aici. Alternativ, una, două, trei, patru, cinci sau şase CDR pot fi selectate din secvenţele CDR ale unui singur anticorp, conform prezentei invenţiei.

De exemplu, prezenta invenţie include anticorpi anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen , precum şi lanţuri polipeptidice de imunoglobulină care conţin:

· 4A10 CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3;

· 4A10 CDR-L1, CDR L2 şi CDR-L3;

· 11C9 CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3;

· 11C9 CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3;

· 19E8 CDR-H 1, CDR-H2 şi CDR-H3;

· 19E8 CDR-L 1, CDR-L2 şi CDR-L3;

· 22D2 CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3; şi/sau

· 22D2 CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3; în care 4A10, 11C9, 19E8 şi 22D2 CDR pot fi derivate de la lanţuri de imunoglobuline 4A10, 11C9, 19E8 şi 22D2 murine sau umanizate, respectiv, prezentate aici (de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 sau Ab9).

Anticorpii anti-LAG3 sau fragmentele acestora de legare la antigen, conform prezentei invenţii, pot conţine cel puţin un domeniu variabil al lanţului greu (V_H) al anticorpului, care conţine una sau mai multe (de exemplu, 3) CDR-H1, CDR-H2 sau CDR-H3 ale V_H 4A10 (de exemplu, SEQ ID NR: 2); de exemplu, in care CDR conţin secvenţele de aminoacizi prezente în SEQ ID NR: 3 (sau o variantă a acesteia avand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), 4 (sau o variantă a acesteia cu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme) şi 5 (sau o variantă a acesteia avand 1, 2, 3 , 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), respectiv.

Anticorpii anti-LAG3 sau fragmentele acestora de legare la antigen, conform prezentei invenţii, pot conţine cel puţin un domeniu variabil al lanţului lanţului uşor (V_L), care conţine una sau mai multe (de exemplu, 3) CDR-L1, CDR L2 sau CDR-L3 ale V_L 4A10 (de exemplu, SEQ ID NO: 7); de exemplu, in care CDR conţin secvenţele de aminoacizi prezente in SEQ ID NR: 8 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), 9 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme) şi 10 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), respectiv.

Anticorpii anti-LAG3 sau fragmentele acestora de legare la antigen, conform prezentei invenţii, pot conţine cel puţin un domeniu variabil al lanţului greu (V_H) al anticorpului, care conţine una sau mai multe (de exemplu, 3) CDR-H1, CDR-H2 sau CDR-H3 ale V_H 19E8 (de exemplu, SEQ ID NR: 12); de exemplu, in care CDR conţin secvenţele de aminoacizi prezente în SEQ ID NR: 13 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), 14 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme) şi 15 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), respectiv.

Anticorpii anti-LAG3 sau fragmentele acestora de legare la antigen, conform prezentei invenţii, pot conţine cel puţin un domeniu variabil al lanţului uşor (V_L) al anticorpului, care conţine una sau mai multe (de exemplu, 3) CDR-L1, CDR L2 şi CDR-L3 ale V_L 19E8 (de exemplu, SEQ ID NR: 17); de exemplu, in care CDR conţin secvenţele de aminoacizi prezente în SEQ ID NR: 18 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), 19 (sau o variantă a acesteia avand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme) şi 20 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), respectiv.

Anticorpii anti-LAG3 sau fragmentele acestora de legare la antigen, conform prezentei invenţii, pot conţine cel puţin un domeniu variabil al lanţului greu (V_H) al anticorpului, care conţine una sau mai multe (de exemplu, 3) CDR-H1, CDR-H2 sau CDR-H3 ale V_H 11C9 (de exemplu, SEQ ID NR: 22); de exemplu, in care CDR conţin secvenţele de aminoacizi prezente în SEQ ID NR: 23 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), 24 (sau o variantă a acesteia avand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9

sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme) şi 25 (sau o variantă a acesteia avand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), respectiv.

Anticorpii anti-LAG3 sau fragmentele acestora de legare la antigen, conform prezentei invenţii, pot conţine cel puţin un domeniu variabil al lanţului uşor (V_L) al anticorpului, care conţine una sau mai multe (de exemplu, 3) CDR-L1, CDR L2 şi CDR-L3 ale V_L 11C9 (de exemplu, SEQ ID NR: 27); de exemplu, in care CDR conţin secvenţele de aminoacizi prezente în SEQ ID NR: 28 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), 29 (sau o variantă a acesteia avand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme) şi 30 (sau o variantă a acesteia avand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), respectiv.

Anticorpii anti-LAG3 sau fragmentele acestora de legare la antigen, conform prezentei invenţii, pot conţine cel puţin un domeniu variabil al lanţului greu (V_H) al anticorpului, care conţine una sau mai multe (de exemplu, 3) CDR-H1, CDR-H2 sau CDR-H3 ale V_H 22D2 (de exemplu, SEQ ID NR: 32, 106, 108, 1 10, 1 12, 1 14, 1 16, 1 18, 120 sau 122); de exemplu, in care CDR conţin secvenţele de aminoacizi prezente în SEQ ID NR: 33 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctuale), 34, 446, 454, 455, 456, 457 sau 458 (sau o variantă a acesteia avand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme) şi 35 (sau o variantă a acesteia avand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), respectiv.

Anticorpii anti-LAG3 sau fragmentele acestora de legare la antigen, conform prezentei invenţii, pot conţine cel puţin un domeniu variabil al lanţului uşor (V_L) al anticorpului, care conţine una sau mai multe (de exemplu, 3) CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 ale V_L 22D2 (de exemplu, SECV ID NR: 37 sau 126); de exemplu, in care CDR conţin secvenţele de aminoacizi prezente în SEQ ID NR: 38 (sau o variantă a acesteia avand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), 39 (sau o variantă a acesteia avand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme) şi 40 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), respectiv.

Prezenta invenţie se referă la un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, care conţine:

· 4A10 CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 şi 4A10 CDR-L1, CDR-L2 şi CDR- L3;

· 11 C9 CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3; şi 11 C9 CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3;

· 19E8 CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3; şi 19E8 CDR-Ll, CDR-L2 şi CDR-L3 sau

· 22D2 CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3; şi 22D2 CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3, in care 4A10, 11C9, 19E8 şi 22D2 CDR pot fi derivate de la lanţurile de imunoglobuline 4A10, 11C9, 19E8 şi 22D2 murine sau umanizate, respectiv, prezentate aici, şi în care, în mod opţional, 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 CDR sunt variante ale CDR prezentate aici.

Prezenta invenţie se referă la un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, care conţine un domeniu variabil al lanţului uşor (V_L) al anticorpului, care conţine CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 ale V_L 4A10 (de exemplu, SEQ ID NR: 8 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), 9 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4 , 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme) şi 10 (sau o variantă a acesteia cu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme); şi un domeniu variabil al lanţului greu (V_H) al anticorpului, care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 al V_H 4A10 (de exemplu, SEQ ID NR: 3 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4 , 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), 4 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme) şi 5 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme).

Intr-o altă variantă de realizare un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen conţine un domeniu variabil al lanţului uşor (V_L) al anticorpului, care conţine CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 ale V_L 19E8 (de exemplu, SEQ ID NR: 18 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), 19 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme) şi 20 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme); şi un domeniu variabil al lanţului greu (V_H) al anticorpului, care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale V_H 19E8 (de exemplu, SEQ ID NR: 13 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4 , 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), 14 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii

punctiforme şi/sau deleţii punctiforme) şi 15 (sau o variantă a acesteia avand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme).

Intr-o altă variantă de realizare un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen conţine un domeniu variabil al lanţului uşor (V_L) al anticorpului, care conţine CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 ale V_L 11C9 (de exemplu, SEQ ID NO: 28 (sau o variantă a acesteia avand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), 29 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme) şi 30 (sau o variantă a acesteia cu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme); şi un domeniu variabil al lanţului greu (V_H) al anticorpului, care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale V_H 11C9 (de exemplu, SEQ ID NR: 23 (sau o variantă a acesteia avand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), 24 (sau o variantă a acesteia cu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme) şi 25 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme).

Intr - o altă variantă de realizare, un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen conţine un domeniu variabil al lanţului uşor (V_L) al anticorpului, care conţine CDR-L1, CDR L2 şi CDR-L3 ale V_L 22D2 (de exemplu, SEQ ID NR: 38 (sau o variantă a acesteia cu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), 39 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4 , 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme) şi 40 (sau o variantă a acesteia avand 1, 2, 3, 4, 5,
6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme); şi un domeniu variabil al lanţului greu (V_H) al anticorpului, care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale V_H 22D2 (de exemplu, SEQ ID NR: 33 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4 , 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme), 34, 446, 454, 455, 456, 457 sau 458 (sau o variantă a acesteia avand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme) şi 35 (sau o variantă a acesteia având 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 mutaţii punctiforme şi/sau deleţii punctiforme).

Intr-o altă variantă de realizare a prezentei invenţii anticorpul este un anticorp anti-LAG3 antagonist umanizat. Exemplele de astfel de anticorpi anti-LAG3 umanizaţi includ, dar nelimitandu-se, anticorpii cu conţinut de CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 ale 4A10; şi CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale 4A10.

Intr-o altă variantă de realizare a prezentei invenţii anticorpul este un anticorp anti-LAG3 antagonist umanizat. Exemplele de astfel de anticorpi anti-LAG3 umanizaţi includ, dar nelimitandu-se, anticorpii care cuprind CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 ale 19E8; şi CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale 19E8.

Intr-o altă variantă de realizare a invenţiei anticorpul este un anticorp anti-LAG3 antagonist umanizat. Exemplele de astfel de anticorpi anti-LAG3 umanizaţi includ, dar nelimitandu-se, anticorpii care cuprind CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 ale 11C9; şi CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale 11C9.

Intr-o altă variantă de realizare a prezentei invenţii anticorpul este un anticorp anti-LAG3 antagonist umanizat. Exemplele de astfel de anticorpi anti-LAG3 umanizaţi includ, dar nelimitandu-se, anticorpii care cuprind CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 ale 22D2; şi CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 sau Ab9.

Prezenta invenţie se referă la un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen sau o polipeptidă a imunoglobulinei care conţine:

- domeniul matur V_L al imunoglobulinei 4A10 şi/sau domeniul matur V_H al 4A10;
- domeniul matur V_L al imunoglobulinei 19E8 şi/sau domeniul matur V_H al 19E8;
- domeniul matur V_L al imunoglobulinei 11C9 şi/sau domeniul matur V_H al 11C9; şi/sau
- domeniul matur V_L al imunoglobulinei 22D2 şi/sau domeniul matur V_H al 22D2;

in care domeniul V_L sau V_H al 4A10, 19E8, 11C9 şi 22D2 reprezintă domeniul V_L sau V_H murin sau domeniul umanizat V_L sau V_H al 4A10, 19E8, 11C9 и 22D2, prezentat în această descriere, şi in care, opţional, V_L şi/sau V_H este o variantă a V_L sau V_H, prezentată în această descriere (de exemplu, Ab1, AB2, Ab3, AB4 ,. AB5, AB6, AB7, Ab8 sau Ab9).

Prezenta invenţie prevede adiţional un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, care conţine domeniul V_L matur al 4A10, 19E8, 11C9 sau 22D2, in care domeniul V_L conţine secvenţa de aminoacizi din SEQ ID NO: 7, 17, 27 , 37, 57, 59, 61, 63, 65, 101, 126, 130, 132, 136, 138, 208, 210, 224, 226, 228, 230, 232, 241, 257, 259, 261, 263, 351 , 369, 371, 373, 375, 401, 403, 405, 426, 427, 450-453 sau 459-461 sau o variantă a acestuia.

Prezenta invenţie mai oferă un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, care conţine domeniul V_H matur al 4A10, 19E8, 11C9 sau 22D2, in care domeniul V_H

conţine secvenţa de aminoacizi din SEQ ID NO: 2, 12, 22 , 32, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 103 , 106, 108, 1 10, 1 12, 1 14, 1 16, 1 18, 120, 122, 124, 128, 134, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 234, 235, 237, 239, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 31 1, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331 , 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391 , 393, 395, 397, 399, 406-419, 434-442, 448, 449, 462, 463 sau 464; sau o variantă a acesteia.

Prezenta invenţie prevede adiţional un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, care conţine domeniul V_L matur al 4A10 (de exemplu, aminoacizii 21-132 din SEQ ID NR: 7 sau o variantă a acesteia) şi domeniul V_H matur al 4A10 (de exemplu, aminoacizii 20-136 din SEQ ID NR: 2 sau o variantă a acesteia).

Prezenta invenţie prevede adiţional un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, care conţine domeniul V_L matur al 19E8 (de exemplu, aminoacizii 21-128 din SEQ ID NR: 17 sau o variantă a acesteia) şi domeniul V_H matur al 19E8 (de exemplu, aminoacizii 20-138 din SEQ ID NR: 12 sau o variantă a acesteia).

Prezenta invenţie prevede în plus un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, care conţine domeniul V_L matur al 11C9 (de exemplu, aminoacizii 21-128 din SEQ ID NR: 27 sau o variantă a acesteia) şi domeniul V_H matur al 11C9 (de exemplu, aminoacizii 20-142 din SEQ ID NR: 22 sau o variantă a acesteia).

Prezenta invenţie prevede în plus un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, care conţine domeniul V_L matur al 22D2 (de exemplu, aminoacizii 21-131 din SEQ ID NR: 37 sau 126 sau o variantă a acesteia) şi domeniul V_H matur al 22D2 (de exemplu, aminoacizii 21-138 sau 21-131 din SEQ ID NO: 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 sau 122 sau o variantă a acesteia).

Invenţia prevede, de asemenea, polipeptide care conţin secvenţa de aminoacizi prezentă in SEQ ID NR: 2 sau aminoacizii 20-136 ai acesteia sau o variantă a acestora; sau orice polinucleotide care codifică o astfel de polipeptidă.

Invenţia prevede, de asemenea, polipeptide care conţin secvenţa de aminoacizi prezentă in SEQ ID NO: 7 sau aminoacizii 21-132 ai acesteia sau o variantă a acestora; sau orice polinucleotide care codifică o astfel de polipeptidă.

Invenţia prevede, de asemenea, polipeptide care conţin secvenţa de aminoacizi prezentă in SEQ ID NR: 12 sau aminoacizii 20-138 ai acesteia sau o variantă a acestora; sau orice polinucleotide care codifică o astfel de polipeptidă.

Invenţia prevede, de asemenea, polipeptide care cuprind secvenţa de aminoacizi prezentă in SEQ ID NR: 17 sau aminoacizii 21-128 ai acesteia sau o variantă a acestora; sau orice polinucleotide care codifică o astfel de polipeptidă.

Invenţia prevede, de asemenea, polipeptide care conţin secvenţa de aminoacizi prezentă in SEQ ID NR: 22 sau aminoacizii 20-142 ai acesteia sau o variantă a acestora; sau orice polinucleotide care codifică o astfel de polipeptidă.

Invenţia prevede, de asemenea, polipeptide care conţin secvenţa de aminoacizi prezentă in SEQ ID NR: 27 sau aminoacizii 21-128 ai acesteia sau o variantă a acestora; sau orice polinucleotide care codifică o astfel de polipeptidă.

Invenţia prevede, de asemenea, polipeptide care conţin secvenţa de aminoacizi prezentă in SEQ ID NR: 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 sau 122 sau un fragment matur al acesteia, de exemplu, care conţine aminoacizii 20-138 sau 20-131 ai acesteia; sau o variantă a acesteia; sau oricare polinucleotide care codifică o astfel de polipeptidă.

Invenţia prevede, de asemenea, polipeptide care conţin secvenţa de aminoacizi prezentă in SEQ ID NR: 37 sau 126 sau un fragment matur al acesteia, de exemplu, care conţine aminoacizii 21-131 ai acesteia sau o variantă a acesteia; sau orice polinucleotide care codifică o astfel de polipeptidă.

Invenţia prevede, de asemenea, polipeptide (de exemplu, un lanţ de imunoglobulină umanizată), care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale domeniului V_H, care conţine SEQ ID NR: 2 (de exemplu, SEQ ID NR: 3-5); sau orice polinucleotide care codifică o astfel de polipeptidă. Opţional, 1, 2 sau 3 din aceste CDR sunt variante ale secvenţei prezentate aici.

Invenţia prevede, de asemenea, polipeptide (de exemplu, un lanţ de imunoglobulină umanizată), cuprinzând CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 ale domeniului V_L, care conţine SEQ ID

NR: 7 (de exemplu, SEQ ID NR: 8-10); sau orice polinucleotide care codifică o astfel de polipeptidă. Opţional, 1, 2 sau 3 din aceste CDR sunt variante ale secvenţei prezentate aici.

Invenţia prevede, de asemenea, polipeptide (de exemplu, un lanţ de imunoglobulină umanizată), care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale domeniului V_H, care conţine SEQ ID NR: 12 (de exemplu, SEQ ID NR: 13-15); sau orice polinucleotide care codifică o astfel de polipeptidă. Opţional, 1, 2 sau 3 din aceste CDR sunt variante ale secvenţei prezentate aici.

Invenţia prevede, de asemenea, polipeptide (de exemplu, un lanţ de imunoglobulină umanizată), care conţine CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 ale domeniului V_L, care conţine SEQ ID NR: 17 (de exemplu, SEQ ID NR: 18-20); sau orice polinucleotide care codifică o astfel de polipeptidă. Opţional, 1, 2 sau 3 din aceste CDR sunt variante ale secvenţei prezentate aici.

Invenţia prevede, de asemenea, polipeptide (de exemplu, un lanţ de imunoglobulină umanizată), cuprinzând CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale domeniu V_H care conţine SEQ ID NR: 22 (de exemplu, SEQ ID NR: 23-25); sau orice polinucleotide care codifică o astfel de polipeptidă. Opţional, 1, 2 sau 3 din aceste CDR sunt variante ale secvenţei prezentate aici.

Invenţia prevede, de asemenea, polipeptide (de exemplu, un lanţ de imunoglobulină umanizată), cuprinzând CDR-L1, CDR L2 şi CDR-L3 ale domeniului V_L, care cuprinde SEQ ID NR: 27 (de exemplu, SEQ ID NR: 28-30); sau orice polinucleotide care codifică o astfel de polipeptidă. Opţional, 1, 2 sau 3 din aceste CDR sunt variante ale secvenţei prezentate aici.

Invenţia prevede, de asemenea, polipeptide (de exemplu, un lanţ de imunoglobulină umanizată), cuprinzând CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale domeniu V_H, care conţine SEQ ID NR: 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 sau 122 (de exemplu, SECV ID NR: 33, 34 (sau 446, 454, 455, 456, 457 sau 458) sau 35); sau orice polinucleotide care codifică o astfel de polipeptidă. Opţional, 1, 2 sau 3 din aceste CDR sunt variante ale secvenţei prezentate aici.

Invenţia prevede, de asemenea, polipeptide (de exemplu, un lanţ de imunoglobulină umanizată) cuprinzând CDR-L1, CDR L2 şi CDR-L3 ale domeniului V_L, care conţine SEQ ID NR: 37 sau 126 (de exemplu, SEQ ID NR: 38-40) ; sau orice polinucleotide care codifică o astfel de polipeptidă. Opţional, 1, 2 sau 3 din aceste CDR sunt variante ale secvenţei prezentate aici.

Prezenta invenţie se referă la compoziţii cristaline de anticorpi anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen, conform prezentei invenţii.

Polinucleotide

Prezenta invenţie se referă în continuare la polinucleotide, care codifică oricare dintre polipeptidele sau lanţurile de imunoglobulină ale anticorpilor anti-LAG3 şi fragmentelor acestora de legare la antigen, dezvăluite aici (inclusiv variante ale lanţurilor de aminoacizi în mod specific prezentate aici). De exemplu, prezenta invenţie include polinucleotidele descrise in SEQ ID NR: 1, 6, 11, 16, 21, 26, 31, 36, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 21 1, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254 , 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304 , 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354 , 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402 sau 404 şi la variantele acestora (de exemplu, cuprinzând secvenţe de nucleotide având cel puţin 70%, 80%, 90%, 95% sau 99% identitate, conform BLAST, cu astfel secvenţe de nucleotide (aşa cum s-a discutat mai sus); şi polinucleotide care codifică aminoacizii descrişi aici, de exemplu, în SEQ ID NR: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 106, 108, 1 10, 1 12, 1 14, 1 16, 1 18, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160 , 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210 , 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259 , 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309 , 31 1, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 41 1, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 426, 427, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 446 , 448, 449, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463 sau 464. Prezenta

invenţie include, de asemenea, variante de polinucleotide, care hibridizează oricare dintre aceste polinucleotide.

Mai mult decât atât, prezenta invenţie include anticorpi anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen , care conţin lanţuri grele şi uşoare de imunoglobulină (de exemplu, regiuni variabile ale acestora) şi/sau CDR de lanţuri grele şi uşoare codificate de polinucleotidele prezentate aici.

De exemplu, prezenta invenţie include anticorpi anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen, cuprinzând un lanţ greu de imunoglobulină codificată cu polinucleotida, care conţine secvenţa de nucleotide prezentă în SEQ ID NR: 107 (sau care codifică un domeniu variabil al acesteia) şi un lanţ uşor de imunoglobulină codificată de secvenţa de nucleotide prezentă în SEQ ID NR: 125 (sau care codifică un domeniu variabil al acesteia). De exemplu, prezenta invenţie include, de asemenea, anticorpi anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen, conţinând un lanţ greu de imunoglobulină codificată cu o polinucleotidă care conţine secvenţa de nucleotide prezentă în SEQ ID NR: 1 15 (sau care codifică un domeniu variabil al acesteia) şi un lanţ uşor de imunoglobulină codificată cu secvenţa de nucleotide prezente în SEQ ID NR: 125 (sau care codifică un domeniu variabil al acesteia).

Prezenta invenţie se referă la polinucleotide care codifică:

- V_L 4A10 sau un fragment matur al acestuia;
- V_H 4A10 sau un fragment matur al acestuia;
- V_L 19E8 sau un fragment matur al acestuia;
- V_H 19E8 sau un fragment matur al acestuia;
- V_L 11C9 sau un fragment matur al acestuia;
- V_H 11C9 sau un fragment matur al acestuia;
- V_L 22D2 sau un fragment matur al acestuia; şi/sau
- V_H 22D2 sau un fragment matur al acestuia, in care domeniile V_L sau V_H ale 4A10, 19E8, 11C9 şi 22D2 sunt domeniile V_L sau V_H murine sau domeniile V_L sau V_H umanizate ale 4A10, 19E8, 11C9 şi 22D2, prezentate aici, şi în care, opţional, V_L şi/sau V_H este o variantă a V_L sau V_H descrisă aici.

Invenţia prevede, de asemenea, polinucleotide care conţin secvenţa de nucleotide prezentă în SEQ ID NR: 1 sau nucleotidele 58-408 ale acestora; sau o variantă a acestora.

Invenţia prevede, de asemenea, polinucleotide care conţin secvenţa de nucleotide prezentă în SEQ ID NR: 6 sau nucleotidele 61-396 ale acestora; sau o variantă a acestora.

Invenţia prevede, de asemenea, polinucleotide care conţin secvenţa de nucleotide prezentă în SEQ ID NR: 11 sau nucleotidele 58-414 ale acestora; sau o variantă a acestora.

Invenţia prevede, de asemenea, polinucleotide care conţin secvenţa de nucleotide prezentă în SEQ ID NR: 16 sau nucleotidele 61-384 ale acestora; sau o variantă a acestora.

Invenţia prevede, de asemenea, polinucleotide care conţin secvenţa de nucleotide prezentă în SEQ ID NR: 21 sau nucleotidele 58-426 ale acestora; sau o variantă a acestora.

Invenţia prevede, de asemenea, polinucleotide care conţin secvenţa de nucleotide prezentă în SEQ ID NR: 26 sau nucleotidele 61-384 ale acestora; sau o variantă a acestora.

Invenţia prevede, de asemenea, polinucleotide care conţin secvenţa de nucleotide prezentă în SEQ ID NR: 31 sau nucleotidele 61-447 ale acestora; sau o variantă a acestora.

Invenţia prevede, de asemenea, polinucleotide care conţin secvenţa de nucleotide prezentă în SEQ ID NR: 36 sau nucleotidele 61-547 ale acestora; sau o variantă a acestora.

Diferite polinucleotide, prezentate în această descriere, includ variantele care se hibridizează în condiţii de rigiditate redusă, moderată sau înaltă cu polinucleotidele, prezentate aici, sau la polinucleotidele, care codifică polipeptidele, prezentate în această descriere, şi codifică lanţuri de imunoglobulină ale anticorpilor anti-LAG3 sau fragmentelor de legare la antigen acestora, care menţin capacitatea de a se lega specific la LAG3 (umană şi/sau de maimuţe cynomolgus, de exemplu, *Macaca fascicularis* sau *Macaca mulatru*). Prima moleculă de polinucleotidă este "hibridizabilă" la o a doua moleculă de polinucleotidă, când forma monocatenară a primei molecule polinucleotide se poate alipi la a doua molecule de polinucleotidă în condiţii potrivite de temperatură şi forţă ionică în soluţie. Condiţiile de temperatură şi de forţă ionică determină "rigiditatea" hibridizării. Condiţiile tipice de hibridizare de stringenţă redusă includ 55°C, 5X SSC, 0,1% SDS şi absenţa formamidei; sau 30% de formamidă, 5X SSC, 0,5% SDS la 42°C.

Condiţiile tipice de hibridizare de rigiditate moderată includ 40% de formamidă, 5X sau 6X SSC şi 0,1% SDS la 42°C. Condiţiile de hibridizare de rigiditate înaltă includ 50% de formamidă, 5X sau 6X SSC la 42°C sau, opţional, o temperatură mai înaltă (de exemplu, 57°C,

59°C, 60°C, 62°C, 63°C, 65°C sau 68°C). În general, SSC reprezintă 0,15 M NaCI şi 0,015 M citrat de Na. Hibridizarea cere ca cele două polinucleotide să conţină secvenţe complementare, deşi, în funcţie de stringenţa hibridizării, sunt posibile nepotriviri între baze. Exigenţa potrivită pentru hibridizarea polinucleotidelor depinde de lungimea polinucleotidelor şi gradul de complementaritate, variabile bine cunoscute in domeniu. Cu cat gradul de similaritate sau omologie între două secvenţe de nucleotide este mai înalt, cu atât mai mare este stringenţa în care acizii nucleici pot hibridiza. Pentru hibrizii cu o lungime care depăşeşte 100 de nucleotide, au fost deduse ecuaţii pentru calcularea temperaturii de topire. Pentru hibridizarea cu polinucleotide mai scurte, de exemplu, cu oligonucleotide, poziţia nepotrivirii bazelor devine mai importantă şi lungimea oligonucleotidei determină specificitatea acesteia (a vedea Sambrook at al., mai sus, 11,7-11,8).

Intr-o altă variantă de realizare a invenţiei o polinucleotidă, de exemplu ADN, care codifică lanţurile polipeptidice ale imunoglobulinei anticorpilor anti-LAG3 sau fragmentelor acestora de legare la antigen, prezentată aici, face parte din prezenta invenţie. Intr - o variantă de realizare polinucleotida codifică cel puţin un domeniu variabil matur al lanţului uşor (V_L) al polipeptidei imunoglobulinei şi cel puţin un domeniu variabil matur al lanţului greu (V_H) al polipeptidei imunoglobulinei, in care domeniul V_L conţine CDR-L1, CDR- L2 şi CDR-L3, avand o secvenţă selectată dintre SEQ ID NR: 8-10, 18-20 şi 28-30 38-40, iar domeniul V_H conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3, având o secvenţă selectată dintre SEQ ID NR: 3-5, 13-15, 23-25 şi 33-35. Intr-o variantă de realizare a prezentei invenţii acidul nucleic codifică regiunea variabilă matură a lanţului uşor al 4A10, 11C9, 19E8 sau 22D2 şi/sau secvenţele regiunii variabile mature a lanţului greu al 4A10, 11C9, 19E8 sau 22D2. În unele realizări ale invenţiei polinucleotida codifică atât un lanţ uşor, cât şi un lanţ greu pe o singură moleculă de polinucleotidă, şi, în alte variante ale invenţiei lanţurile uşoare şi grele sunt codificate pe molecule de polinucleotide diferite, de exemplu, separat sau în celule gazdă comune. Intr-o altă variantă de realizare a prezentei invenţii polinucleotidele codifică o secvenţă semnal.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei polinucleotida codifică un domeniu variabil matur al lanţului uşor (V_L) al imunoglobulinei, care conţine CDR-L1, CDR L2 şi CDR-L3 din SEQ ID NR: 7. Variante ale acestor polinucleotide sunt, de asemenea, parte a prezentei invenţii.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei polinucleotida codifică un domeniu variabil matur al lanţului uşor (V_L) al imunoglobulinei, care conţine CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 din SEQ ID NR: 17. Variante ale acestor polinucleotide sunt, de asemenea, parte a prezentei invenţii.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei polinucleotida codifică un domeniu variabil matur al lanţului uşor (V_L) al imunoglobulinei, care conţine CDR-Ll, CDR-L2 şi CDR-L3 din SEQ ID NR: 27. Variante ale acestor polinucleotide sunt parte a prezentei invenţii.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei polinucleotida codifică un domeniu variabil matur al lanţului uşor (V_L) al imunoglobulinei, care conţine CDR-L1, CDR-L2 şi CDR-L3 a SEQ ID NR: 37 sau 126. Variante ale acestor polinucleotide sunt parte a prezentei invenţii.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei polinucleotida codifică un domeniu variabil matur al lanţului greu (V_H) al imunoglobulinei, care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 din SEQ ID NR: 2. Variante ale acestor polinucleotide sunt parte din prezenta invenţie.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei polinucleotida codifică un domeniu variabil matur al lanţului greu (V_H) al imunoglobulinei, care conţine CDR-H1, CDR-H2 si CDR-H3 al SEQ ID NR: 12. Variante ale acestor polinucleotide sunt parte din prezenta invenţie.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei polinucleotida codifică un domeniu variabil matur al lanţului greu (V_H) al imunoglobulinei, care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale SEQ ID NR: 22. Variante ale acestor polinucleotide sunt parte din prezenta invenţie.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei polinucleotida codifică un domeniu variabil matur al lanţului greu (V_H) al imunoglobulinei, care conţine CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale SEQ ID NR: 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 sau 122. Variante ale acestor polinucleotide sunt, de asemenea, parte a prezentei invenţii.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei polinucleotida codifică un domeniu variabil al lanţului uşor (V_L) al imunoglobulinei a SEQ ID NO: 7, 17, 27 şi/sau 37. Variante ale acestor polinucleotide, de asemenea, sunt parte a prezentei invenţii.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei polinucleotida codifică un domeniu variabil al lanţului greu (V_H) al imunoglobulinei a SEQ ID NR: 2, 12, 22, 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 şi/sau 122. Variante ale acestor polinucleotide sunt parte a prezentei invenţii.

Prezenta invenţie prevede, de asemenea, vectori, de exemplu, vectori de expresie, cum ar fi plasmide, care conţin polinucleotide, conform prezentei invenţii (secvenţele prezentate aici şi

variante ale acestora, de exemplu, SEQ ID NR: 125, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119 şi/sau 121), în care polinucleotida este legată funcţional la secvenţele de control, recunoscute de o celulă gazdă, când celula gazdă este transfectată cu vectorul. De asemenea, sunt prevăzute celule gazdă, care conţin o polinucleotidă (de exemplu, integrată în genom, de exemplu, un cromozom, a celulei gazdă) sau vectorul, conform prezentei invenţii, şi metode de producere a anticorpului sau a fragmentului acestuia de legare la antigen sau polipeptida descrisă aici, care prevede cultivarea celulei gazdă, care conţine vectorul de expresie sau polinucleotida, care codifică lanţurile de imunoglobulină ale anticorpului sau fragmentului de legare la antigen acestuia în mediul de cultură şi izolarea antigenului sau fragmentului acestuia de legare la antigen din celula gazdă sau din mediul de cultură.

Afinitatea de legare

Cu titlu de exemplu nelimitativ, anticorpii anti-LAG3 şi fragmentele acestora de legare la antigen, dezvăluite în prezenta descriere, leagă LAG3 umană şi/sau de maimuţă cynomolgus, de exemplu, Macaca fascicularis sau Macaca mulatta, de exemplu, cu semnificaţia K_D de cel puţin 100 nM ($1x10^{-7}$ M); de cel puţin aproximativ 10nμ sau de cel puţin aproximativ 1 nM. În alte realizări anticorpii au valori K_D de cel puţin aproximativ 200 pM ($2x10^{-10}$ M), 100 pM, 50 pM, 20 pM, 10 pM, 5 pM sau chiar 2 pM. De exemplu, K_D constituie aproximativ 2,77 x 10^{-12} M, 1,47 x 10^{-11} M, 1,47 x 10^{-09} M sau 9,03 x 10^{-11} M sau o afinitate mai mare. Intr-o variantă de realizare a invenţiei K_D este măsurată într-un test KinExA sau un test similar de excludere cinetică (Darling et al. Assay and Drug Dev. Tech., no 2(6): 2004, p. 647-657).

Metode de producere a anticorpilor şi fragmentelor acestora de legare la antigen

Celulele hibridoamelor, care produc anticorpi monoclonali anti-LAG3 parentali (de exemplu, murini) sau fragmente ale acestora de legare la antigen, discutate in prezenta descriere, pot fi produse prin metode cunoscute uzuale in domeniu. Astfel de hibridoame izolate sunt parte a prezentei invenţii. Aceste metode includ, dar nelimitandu-se, tehnica cu hibridom, elaborată iniţial de Kohler şi colab (Kohler, et al. Natur, no 256, 1975, p. 495-497), precum şi metoda triom (Hering, et al. Biomed. Biochim. Acta., no 47, 1988, p. 211-216; Hagiwara, et al. Hum. Antibod. Hybridomas, no 4, 1993, p. 15), tehnica cu hibridom uman cu celule B (Kozbor, et al. Immunology Today, no 4, 1983, p. 72; Cote, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, no 80, 1983, p. 2026-2030), tehnica hibridom EBV (Cole, et al. in Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., 1985, p. 77-96) şi electrofuziune pe bază de câmp electric folosind un electroporator cu o cameră mare pentru fuziunea celulelor Cyto Pulse. De preferinţă, splenocitele de şoarece sunt izolate şi fuzionate cu PEG sau prin electrofuziune cu celule de mielom murin in baza unor protocoale standard. Hibridoamele rezultate pot fi apoi sortate privind producerea de anticorpi antigen specifici. De exemplu, suspensiile de celule singulare de limfocite splenice de la şoarecii imunizaţi pot fi fuzionate la o şesime din numărul de celule de mielom de şoarece nesecretoare P3X63-Ag8.653 (ATCC, CRL 1580) cu utilizarea a 50% PEG. Celulele pot fi placate in cantitate de aproximativ $2x10^5$ celule/ml pe o placă de microtitrare cu fund plat, urmată de o incubare timp de două săptămâni intr-un mediu selectiv care conţine 20% ser clonal fetal, 18% mediu de condiţionare "653", 5% origen (IGEN), 4 mM L-glutamină, 1 mM L-glutamină, 1 mM piruvat de sodiu, 5 mM HEPES, 0,055 mM 2-mercaptoetanol, 50 unităţi/ml de penicilină, 50 mg/ml de streptomicină, 50 mg/ml de gentamicină şi 1X HAT (Sigma, HAT se adaugă peste 24 de ore după fuziune). Peste două săptămâni celulele pot fi cultivate într-un mediu, in care HAT este inlocuit cu HT. Godeurile individuale pot fi apoi analizate prin ELISA pentru anticorpii IgG monoclonali anti-LAG3. După producerea unei creşteri extensive a hibridomului, mediul poate fi observat, de obicei, peste 10…14 zile. Hibridomul secretor de anticorp poate fi recultivat, verificat din nou şi dacă este încă pozitiv pentru IgG anticorpi monoclonali umani anti-LAG3, pot fi subclonaţi cel puţin de două ori prin diluţii limitate. Apoi subclonele stabile pot fi cultivate in vitro pentru a genera cantităţi mici de anticorpi în mediul de cultivare a ţesuturilor pentru caracterizare.

Astfel, prezenta invenţie se referă la metode de producere a unui anticorp anti-LAG3 sau a unui fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, care prevede cultivarea unei celule hibridom, care exprimă anticorpul sau fragmentul în condiţii favorabile pentru o astfel de expresie şi, opţional, izolarea anticorpului sau fragmentului de hibridom.

Anticorpii anti-LAG3, descrişi aici, pot fi produşi de asemenea prin recombinare (de exemplu, intr-un sistem de expresie *E. coli*/T7.). În această variantă de realizare acizii nucleici, care codifică moleculele de anticorp anti-LAG3 ale prezentei invenţiei (de exemplu, V_H sau V_L , de exemplu, oricare una sau mai multe dintre SEQ ID NR: 125, 105, 107, 109, 111, 113, 115 , 117, 119 şi/sau 121) pot fi inserate într-o plasmidă pe bază de pET şi exprimate în sistemul *E. coli*/T7. De exemplu, prezenta invenţie include metode de exprimare a unui anticorp sau fragment

al acestuia de legare la antigen sau a lanţului de imunoglobulină a acestuia într-o celulă gazdă (de exemplu, celula gazdă bacteriană, cum ar fi *E. coli*, BL21 sau BL21DE3), cuprinzand exprimarea polimerazei ARN T7 în celulă, care include, de asemenea, o polinucleotidă care codifică un lanţ de imunoglobulină, care este legat funcţional la un promotor T7. De exemplu, intr-o variantă de realizare a invenţiei o celulă gazdă bacteriană, cum ar fi *E. coli*, include o polinucleotidă, care codifică gena polimerazei ARN T7, legată funcţional la un promotor lac şi expresia polimerazei şi a lanţului este indusă prin incubarea celulei gazdă cu IPTG (izopropil-beta-D-tiogalactopiranozidă).

Există mai multe metode prin care se produc anticorpi recombinaţi, care sunt cunoscute în domeniu (US 4,816,567).

Transformarea poate fi realizată prin orice metodă cunoscută pentru introducerea polinucleotidelor intr-o celulă gazdă. Metodele de introducere a polinucleotidelor heteroloage in celule de mamifere sunt bine cunoscute în domeniu şi includ transfecţia mediată de dextran, precipitarea cu fosfat de calciu, transfecţia mediată de polibren, fuziunea protoplastelor, electroporarea, încapsularea polinucleotidei (polinucleotidelor) în lipozomi, injecţia biolistică şi microinjectarea directă a ADN în nuclee. In plus, moleculele de acid nucleic pot fi introduse in celule de mamifer cu vectori virali. Metodele de transformare a celulelor sunt bine cunoscute in domeniu (US 4,399,216; US 4,912,040; US 4,740,461; US 4,959,455).

Astfel, prezenta invenţie include metode recombinate de producere a unui anticorp anti-LAG3 sau a unui fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, sau unui lanţ de imunoglobulină al acestuia, care prevede: (i) introducerea unei polinucleotide (de exemplu, oricărei unei sau mai multe dintre SEQ ID NO : 125, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119 şi/sau 121), care codifică una sau mai multe lanţuri de imunoglobulină ale anticorpului sau fragmentului (de exemplu, lanţul greu de imunoglobulină al 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9 şi/sau lanţul uşor de imunoglobulină al 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, AB2, Ab3, AB4, AB5 , AB6, AB7, Ab8 şi/sau Ab9), de exemplu, in care polinucleotida este intr-un vector şi/sau este legată funcţional la un promotor; (ii) cultivarea celulei gazdă (de exemplu, CHO sau Pichia sau Pichia pastoris) în condiţii favorabile pentru exprimarea polinucleotidei şi (iii) opţional, izolarea anticorpului sau a fragmentului sau lanţului din celula gazdă şi/sau mediul, în care celula gazdă a fost cultivată. La obţinerea unui anticorp sau fragment de legare la antigen, care conţine mai mult de un lanţ de imunoglobulină, de exemplu, un anticorp care conţine două lanţuri grele de imunoglobulină şi două lanţuri uşoare de imunoglobulină, co-expresia lanţurilor într-o singură celulă gazdă conduce la asocierea lanţurilor, de exemplu, în celulă sau pe suprafaţa celulei sau în exteriorul celulei, dacă asemenea lanţuri sunt secretate, astfel, formând molecula de anticorp sau de fragment de legare la antigen. Metodele includ acele, în care se exprimă numai un lanţ greu de imunoglobulină sau numai un lanţ uşor de imunoglobulină (de exemplu, oricare dintre cele descrise aici, inclusiv fragmentele mature şi/sau domeniile variabile ale acestora). Aceste lanţuri sunt utile, de exemplu, ca intermediari in exprimarea unui anticorp sau fragment de legare la antigen, care include un asemenea lanţ. De exemplu, prezenta invenţie include, de asemenea, anticorpi anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen, conţinând un lanţ greu de imunoglobulină (sau un domeniu variabil al acestuia sau conţinând CDR ale acestora), codificat de o polinucleotidă care conţine secvenţa de nucleotide prezentă în SEQ ID NR: 115 (sau care codifică un domeniu variabil al acestuia) şi un lanţ uşor de imunoglobulină (sau un domeniu variabil al acestuia sau conţinând CDR ale acestora) codificat cu secvenţa de nucleotide prezentă în SEQ ID NR: 125 (sau care codifică un domeniu variabil al acestuia), care este produs al unor astfel de metode de producere şi, opţional, al metodelor de purificare prezentate aici.

Anticorpii anti-LAG3 pot fi sintetizaţi prin oricare dintre metodele prezentate în literatura brevetară (US 6,331,415).

Celulele gazdă eucariote şi procariote, incluzând celulele de mamifere ca gazde pentru exprimarea anticorpilor anti-LAG3 sau fragmentelor sau lanţurilor de imunoglobulină, descrise aici, sunt bine cunoscute în domeniu şi includ multe linii celulare imortalizate, disponibile de la American Type Culture Collection (ATCC). Acestea includ, printre altele, celule ovariene de hamster chinezesc (CHO), NSO, celule SP2, celule HeLa, celule de rinichi de la pui de hamster (BHK), celule de rinichi de maimuţă (COS), celule de carcinom hepatocelular uman (de exemplu, Hep G2), celule A549, celule 3T3, celule HEK-293 şi un şir de alte linii celulare. Celulele gazdă de mamifere includ celule umane, de şoarece, de şobolan, câine, maimuţă, porc, capră, bovine, cal şi de hamster. Liniile celulare preferate in mod deosebit sunt selectate prin determinarea liniilor de celule cu un nivel inalt de exprimare. Alte linii celulare, care pot fi folosite, sunt liniile celulare de

insecte (de exemplu, Spodoptera frugiperda sau Trichoplusia ni), celule de amfibii, celule bacteriene, celule de plante şi celule fungice. Celulele fungice includ drojdii şi celule de fungi filamentoşi, inclusiv, de exemplu, *Pichia pastoris, Pichia finlandica, Pichia trehalophila, Pichia koclamae, Pichia membranaefaciens, Pichia minuta* (*Ogataea minuta, Pichia lindneri*), *Pichia opuntiae, Pichia thermotolerans, Pichia salictaria, Pichia guercuum, Pichia pijperi, Pichia stiptis, Pichia methanolica, Pichia* sp., *Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces* sp., *Hansenula polymorpha, Kluyveromyces sp., Kluyveromyces lactis, Candida albicans, Aspergillus nidulans, Aspergillus niger, Aspergillus oryzae, Trichoderma reesei, Chrysosporium lucknowense, Fusarium* sp., *Fusarium gramineum, Fusarium venenatum, Physcomitrella patens* and *Neurospora crassa. Pichia sp.,* any *Saccharomyces sp., Hansenula polymorpha,* any *Kluyveromyces sp., Candida albicans,* any *Aspergillus sp., Trichoderma reesei, Chrysosporium lucknowense,* any *Fusarium sp., Yarrowia lipolytica,* and *Neurospora crassa.*

Mai mult decât atât, expresia anticorpilor şi fragmentelor acestora de legare la antigen şi lanţurile de imunoglobulină ale prezentei invenţii (sau celelalte fragmente din acestea) din liniile celulare de producere poate fi îmbunătăţită utilizând un şir de tehnici cunoscute. De exemplu, sistemul de expresie a genei glutamin sintetazei (sistemul GS) este o abordare comună pentru intensificarea expresiei în anumite condiţii. Sistemul GS este discutat în întregime sau parţial în literatură (EP 0216846; EP 0256055; EP 0323997; EP 89303964.4).

Astfel, intr-o variantă de realizare a invenţiei celulele gazdă de mamifere (de exemplu, CHO) sunt lipsite de gena glutamin sintetazei şi sunt cultivate în absenţa glutaminei în mediul în care, cu toate acestea, polinucleotidele, care codifică lanţul de imunoglobulină, conţine gena glutaminsintetazei, care completează lipsa genei în celula gazdă.

Prezenta invenţie include metode de purificare a unui anticorp anti-LAG3 sau a unui fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, prevăzând introducerea unei probe (de exemplu, mediu de cultură, lizat celular sau fracţie de lizat celular, de exemplu, o fracţie solubilă de lizat) cu conţinut de anticorp sau fragment într-un mediu de purificare (de exemplu, mediu cu schimb de cationi, mediu cu schimb de anioni, mediu de schimb hidrofob, mediu de purificare afină (de exemplu, proteina A, proteina G, proteina A/G, proteina L) şi fie colectarea anticorpului purificat sau fragmentului din fracţia trecută de probă respectivă, care nu s-au legat la mediu; sau, aruncarea fracţiei de scurgere şi eluarea anticorpului legat sau fragmentului din mediu şi colectarea eluatului. Intr-o variantă de realizare a invenţiei mediul se află într-o coloană, în care se plasează proba. Intr-o variantă de realizare a invenţiei metoda de purificare este realizată urmand exprimarea recombinanta a anticorpului sau a fragmentului intr-o celulă gazdă, de exemplu, în care celula gazdă în primul rând se lizează şi, opţional, lizatul se purifică din materialele insolubile inainte de purificare pe mediu; sau in care anticorpul sau fragmentul este secretat în mediul de cultură de către celula gazdă şi mediul sau o fracţie a acestuia se aplică pe mediul de purificare.

In general, glicoproteinele produse intr-o anumită linie celulară sau un animal transgenic va avea un model de glicozilare, care este caracteristic pentru glicoproteinele produse in linia celulară sau animalul transgenic. Astfel, modelul de glicozilare specifică a unui anticorp va depinde de linia celulară particulară sau animalul transgenic folosit pentru a produce anticorpul. Cu toate acestea, toţi anticorpii codificaţi cu moleculele de acid nucleic, prezentate aici, sau cuprinzând secvenţele de aminoacizi, prezentate aici, sunt cuprinse în prezenta invenţie, indiferent de caracterul glicozilării, care îl pot avea anticorpii. În mod similar, în realizări concrete, anticorpii cu caracterul glicozilării, care conţine numai N-glicani nefucosilaţi, pot fi avantajoşi, deoarece aceşti anticorpi, de regulă, demonstrează o eficienţă mai înaltă, decât analogii lor fucozilaţi atât in vitro, cat şi *in vivo* (Shinkawa et al. J. Biol. Chem., no 278, 2003, p. 3466-3473; US 6,946,292; US 7,214,775). Puţin probabil, că aceşti anticorpi cu N-glicani nefucosilaţi vor fi imunogeni, deoarece structurile lor de carbohidraţi sunt componente normale ale populaţiei de IgG, care există în serul uman.

Prezenta invenţie include anticorpi anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) conţinând glicani N-legaţi, care sunt în mod obişnuit adăugaţi la imunoglobulinele produse in celule ovariene de hamster chinezesc (glicani N-legaţi din CHO) sau in celulele de drojdie, modificate prin metode de inginerie (glicani N-legaţi modificaţi prin metode de inginerie a drojdiilor), cum ar fi, de exemplu, Pichia pastoris. De exemplu, intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul sau fragmentul de legare la antigen cuprinde unul sau mai mulţi dintre "glicanii N-legaţi modificaţi prin metode de inginerie a drojdiei" sau "glicanii N-legaţi din CHO", care sunt prezentaţi în fig. 6 (de exemplu, GO şi/sau GO-F şi/sau G1 şi/sau G1-F şi/sau G2-

F şi/sau Man5). Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul sau fragmentul de legare la antigen cuprinde glicani N-legaţi, modificaţi prin metode de inginerie a drojdiei, adică GO şi/sau G1 şi/sau G2, opţional, suplimentar incluzând Man5. Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul sau fragmentul de legare la antigen cuprinde CHO cu glicani N-legaţi, de exemplu, GO-F, Gl-F şi G2-F, în mod opţional, suplimentar incluzând GO şi/sau G1 şi/sau G2 şi/sau Man5. Intr-o variantă de realizare a invenţiei aproximativ 80% până la aproximativ 95% (de exemplu, circa 80-90%, aproximativ 85%, aproximativ 90% sau aproximativ 95%) din totalul glicanilor N-legaţi pe anticorp sau fragmentul de legare la antigen sau lanţurile de imunoglobulină reprezintă glicani N-legaţi, modificaţi prin metode de inginerie a drojdiei, sau glicani N-legaţi din CHO (Nett et al. Yeast., no 28(3), 2011, p. 237-252; Hamilton et al. Science., no 313(5792), 2006, p. 1441-1443; Hamilton et al. Curr Opin Biotechnol., no 18(5), 2007, p. 387-392). De exemplu, intr-o variantă de realizare a invenţiei, celula de drojdie modificată prin metode de inginerie a drojdiei, reprezintă GFI5.0 sau YGLY8316 sau linii, prezentate in literatura de specialitate (US 7,795,002; Zha et al. Methods Mol Biol., no 988, 2013, p. 31-43; WO2013/066765).

Prezenta invenţie se referă la anticorpi policlonali anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen, de exemplu, la o compoziţie care conţine o multitudine de anticorpi anti-LAG3 şi fragmente, care includ unul sau câţiva dintre anticorpii anti-LAG3 sau fragmente ale acestora de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 sau Ab9), precum şi metode de utilizare a acestora. Un anticorp policlonal este un anticorp, care a fost produs între sau în prezenţa unui sau câţiva alţi anticorpi neidentici. In general, anticorpii policlonali sunt produşi din colecţii de diferite limfocite B, de exemplu, limfocite B ale unui animal tratat cu un imunogen de interes, care produce o populaţie de anticorpi diferiţi, dar care sunt direcţionaţi către imunogen. De obicei, anticorpii policlonali sunt obţinuţi direct de la un animal imunizat, de exemplu, din splină, ser sau lichid de ascită.

Prezenta invenţie se referă la anticorpi "antagonişti" anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen şi la metode de utilizare a acestora, de exemplu, la anticorpi antagonişti anti-LAG3 umanizaţi şi la fragmente. Un anticorp antagonist anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen antagonizează activitatea LAG3 (de exemplu, LAG3 uman), de exemplu, prin inhibarea legării LAG3 la moleculele MHC clasa II; prin concurenţă cu moleculele MHC clasa II pentru legarea LAG3; sau când o celulă sau subiectul este pus în contact cu anticorpul sau fragmentul, se obţine fenotipul biologic asociat cu antagonismul LAG3, cum ar fi stimularea producerii IL-2 de celulele T antigen specifice.

Prezenta invenţie se referă la anticorpi bispecifici şi bifuncţionali şi la fragmente de legare la antigen cu specificitate de legare la LAG3 şi un alt antigen, cum ar fi, de exemplu, PD-1 sau PD-L1 şi la metode de utilizare a acestora. Intr-o variantă de realizare a invenţiei lanţurile anti-PD-1 conţin secvenţa de aminoacizi SEQ ID NR: 41 şi 42 sau SEQ ID NR: 43 şi 44. Anticorpul bispecific sau bifuncţional reprezintă un anticorp hibrid artificial, care are două perechi diferite de lanţ greu/uşor şi două situsuri de legare diferite. Anticorpii bispecifici pot fi produşi printr-o varietate de metode, inclusiv fuziunea hibridoamelor sau legarea fragmentelor Fab' (Songsivilai, et al. Clin. Exp. Immunol., no 79, 1990, p. 315-321; Kostelny, et al. J. Immunol., no 148, 1992, p. 1547-1553). In plus, anticorpii bispecifici pot fi formaţi ca "diacorpi" (Holliger, et al. PNAS USA, no 90, 1993, p. 6444-6448) sau in calitate de "Janusins" (Traunecker, et al. EMBO J., no 10, 1991, p. 3655-3659, Traunecker, et al. Int. J. Cancer Suppl., no 7, 1992, p. 51-52).

În plus, prezenta invenţie se referă la fragmente ale anticorpilor anti-LAG3de legare la antigen anti-LAG3, dezvăluiţi în prezenta descriere. Fragmentele anticorpilor includ fragmente $F(ab)_2$, care pot fi produse prin scindarea enzimatică a IgG, de exemplu, cu pepsină. Fragmentele Fab pot fi produse, de exemplu, prin reducerea $F(ab)_2$ cu ditiotreitol sau mercaptoetilamină. Fragmentul Fab reprezintă lanţul V_L - C_L ataşat la lanţul V_H -C_{H1} printr-o punte disulfidică. Fragmentul $F(ab)_2$ reprezintă două fragmente Fab, care, la rândul lor, sunt legate prin două punţi disulfidice. Porţiunea Fab a moleculei $F(ab)_2$ include o porţiune din regiunea F_c, intre care se află punţi disulfidice. Fragmentul F_v reprezintă o regiune V_L sau V_R.

Imunoglobulinele pot fi atribuite unor clase diferite în funcţie de secvenţele de aminoacizi ale domeniului constant al lanţurilor lor grele. Există cel puţin cinci clase principale de imunoglobuline: IgA, IgD, IgE, IgG si IgM şi unele dintre acestea pot fi împărţite în subclase (izotipuri), de exemplu, IgG-1, IgG-2, IgG-3 şi IgG-4; IgA-1 şi lgA-2. Invenţia se referă la anticorpi anti-LAG3 şi la fragmente de legare la antigen ale oricăror anticorpi din aceste clase sau subclase.

Intr-o variantă de realizare anticorpul anti-LAG3 sau fragmentul de legare la antigen cuprinde o regiune constantă a lanţului greu, de exemplu, o regiune constantă umană, cum ar fi

regiune constantă a lanţului greu Γ1, Γ2, Γ3 sau Γ4 uman sau o variantă a acesteia. Intr-o altă variantă de realizare anticorpul anti-LAG3 sau fragmentul de legare la antigen cuprinde o regiune constantă a lanţului uşor, de exemplu, o regiune constantă a lanţului uşor uman, cum ar fi regiunea lanţului uşor lambda sau kappa uman sau o variantă a acesteia. Cu titlu de exemplu nelimitativ regiunea constantă a lanţului greu uman poate reprezenta Γ4 şi regiunea constantă a lanţului uşor poate fi kappa. Intr-o variantă alternativă de realizare regiunea Fc a anticorpului reprezintă Γ4 cu o mutaţie Ser228Pro (Schuurman, J et. al., Mol. Immunol., no 38, 2001, p. 1-8).

În unele variante de realizare diferite domenii constante pot fi adiţionate la regiunile umanizate V_L şi V_H, derivate din CDR, dezvăluite în prezenta descriere. De exemplu, dacă o utilizare preconizată a unui anticorp (sau fragment) al prezentei invenţii este asigurarea funcţiilor efectoare modificate, poate fi utilizat un domeniu constant de lanţ greu, diferit de IgGI umane sau poate fi utilizat hibridul IgG1/IgG4.

Cu toate că anticorpii umani IgG1 asigură o perioadă îndelungată de înjumătăţire şi funcţii efectoare, cum ar fi activarea complementului şi citotoxicitatea celulară dependentă de anticorp, astfel de activităţi pot fi indezirabile pentru toate utilizările anticorpului. In astfel de cazuri poate fi utilizat, de exemplu, un domeniu constant IgG4 uman. Prezenta invenţie se referă la anticorpi anti-LAG3 şi la fragmente ale acestora de legare la antigen, care cuprind un domeniu constant IgG4, de exemplu, la anticorpi antagonişti umanizaţi anti-LAG3 şi la metode de utilizare a acestora. Intr-o variantă de realizare, domeniul constant IgG4 poate fi diferit de domeniul constant nativ IgG4 uman (nr. de acces Swiss-Prot P01861.1) intr-o poziţie corespunzătoare poziţiei 228 în sistemul EU şi poziţia 241 în sistemul KABAT, unde Ser108 nativ este înlocuit cu Pro, pentru a preveni o legătură potenţială disulfidică între lanţuri între Cys 106 şi Cis 109 (corespunzând poziţiilor Cis 226 şi Cis 229 în sistemul EU şi poziţiile Cys 239 şi Cys 242 în sistemul KABAT), care ar putea împiedica formarea legăturilor disulfidice corespunzătoare între lanţuri (Angal et al. Mol. Imunol., no 30, 1993, p. 105). In alte cazuri, poate fi utilizat un domeniu constant modificat IgG1, care a fost modificat pentru a creşte timpul de înjumătăţire sau a reduce funcţia efectoare.

Ingineria anticorpilor

Mai mult decat atat, sunt incluse variante de realizare in care anticorpii anti-LAG3 şi fragmentele acestora de legare la antigen reprezintă anticorpi construiţi, care includ modificări ale resturilor cadru in domeniile variabile ale anticorpului monoclonal parental (de exemplu, murin), de exemplu, pentru a îmbunătăţi proprietăţile anticorpului sau ale fragmentului. De obicei, astfel de modificări ale regiunii cadru sunt făcute pentru a reduce imunogenitatea anticorpului sau fragmentului. Aceasta se realizează de obicei prin înlocuirea resturilor nu din CDR în domeniile variabile (de exemplu, reziduurilor cadru) in anticorpul sau fragmentul parental (de exemplu, la rozătoare) cu resturi analoage din repertoriul imun al speciilor, în care anticorpul se intenţionează de a fi utilizat, de exemplu, reziduuri umane in cazul medicamentelor pentru uz uman. Un astfel de anticorp sau fragment este denumit anticorp sau fragment "umanizat". In unele cazuri este dezirabilă creşterea afinităţii sau modificarea specificităţii unui anticorp construit (de exemplu umanizat). Una din abordări este "mutaţia inversă" a unui sau a mai multor resturi de cadru în secvenţa corespunzătoare de tip germinativ. Mai precis, un anticorp sau un fragment care a suferit mutaţii somatice poate conţine reziduuri cadru, care diferă de secvenţa de tip germinativ, din care este derivat anticorpul. Aceste reziduuri pot fi identificate prin compararea secvenţelor regiunilor cadru ale anticorpului sau fragmentului cu secvenţele de tip germinal, din care este derivat anticorpul sau fragmentul. O altă abordare este revenirea la reziduul iniţial parental (de exemplu, de rozătoare) în una sau mai multe poziţii ale anticorpului construit (de exemplu, umanizat), de exemplu, pentru a restabili afinitatea de legare, care poate fi pierdută în procesul de înlocuire a reziduurilor cadru (US 5693762; US 5585089; US 5530101).

De exemplu, in tabelul 2, care urmează, sunt indicate regiunile, în care poziţia aminoacidului în regiunea cadru (folosind sistemul de numerotare Kabat) diferă de tipul germinal, şi modul în care în această poziţie se poate introduce mutaţia inversă pe tipul germinal prin substituţiile indicate.

Tabelul 2

Mutaţiile inverse ilustrative		
Regiunea	Poziţia aminoacizilor în regiunea cadru (numerotarea Kabat)	Exemple de mutaţii inverse
V_H AbA	25	H25S
V_H AbA	68	S68T
V_H AbA	82a	T82aT

Un alt tip de modificare a regiunii cadru implică mutaţia unuia sau a mai multor reziduuri din regiunea cadru sau chiar intr-una sau in mai multe regiuni CDR pentru a elimina epitopii celulelor T, pentru a reduce astfel imunogenitatea potenţială a anticorpului. Această abordare este, de asemenea, menţionată ca "deimunizare" (US 7125689).

În variantele concrete de realizare este dezirabilă modificarea anumitor aminoacizi, care conţin catene laterale expuse, pe alt reziduu, pentru a asigura o stabilitate chimică mai mare a anticorpului final, după cum urmează. Astfel de modificări în regiunea de legare la antigen poate altera legarea la antigen. Deamidarea asparaginei poate să se producă în secvenţele N-G sau D-G şi poate să conducă la crearea unui reziduu de acid izoaspartic, care introduce bucla în lanţul polipeptidic şi reduce stabilitatea acestuia (efectul acidului izoaspartic). In anumite variante de realizare anticorpii din prezenta invenţie nu conţin situri de izomerie a asparaginei.

De exemplu, un rest de asparagină (Asn) poate fi înlocuit cu Gln sau Ala pentru a reduce potenţialul de formare a izoaspartatului în orice secvenţă Asn-Gly, in special in CDR. O problemă similară poate apărea în secvenţă Asp-Gly (Reissner and Aswad. Cell. Mol. Life Sci., no 60, 2003, p. 1281). Formarea izoaspartatului poate epuiza sau complet elimina legarea unui anticorp la antigenul ţintă (Presta J. Allergy Clin. Immunol., no 116, 2005, p. 731, 734). Intr-o variantă de realizare asparagina este substituită cu glutamină (Gln). Poate fi de asemenea dezirabilă modificarea unui aminoacid, adiacent cu reziduul de asparagină (Asn) sau glutamină (Gln), pentru a reduce probabilitatea deamidării, care se cu viteze mai atunci cand aminoacizii de dimensiuni mai mici se află alături de asparagină sau glutamină (Bischoff & Kolbe. J. Chromatog., no 662, 1994, p. 261). În plus, orice rest de metionină (de obicei, expuse acţiunii solventului Met) din CDR pot fi substituite cu Lys, Leu, Ala sau Phe pentru a reduce posibilitatea oxidării sulfului metioninei, ce ar putea reduce afinitatea de legare la antigen şi, de asemenea, contribuie la eterogenitatea moleculara la prepararea finală a anticorpului (Bischoff & Kolbe. J. Chromatog., no 662, 1994, p. 261). Intr-o variantă de realizare a invenţiei metionina este substituită cu alanină (Ala). In plus, pentru a preveni sau minimiza dezintegrarea potenţială a legăturilor peptidice Asn-Pro, poate fi dezirabilă modificarea oricăror combinaţii Asn-Pro, găsite în CDR la Gln-Pro, Ala-Pro sau Asn-Ala. Anticorpii cu astfel de substituţii sunt analizaţi ulterior pentru a se asigura că substituţiile nu reduc afinitatea sau specificitatea anticorpului pentru LAG3 sau altă activitate biologică dezirabilă la niveluri inacceptabile.

Exemple tipice de stabilizare a variantelor de CDR

Tabelul 3

Reziduul CDR	Varianta stabilizată a secvenţei
Asn-Gly (N-G)	Gln-Gly, Ala-Gly sau Asn-Ala (Q-G), (A-G) sau (N-A)
Asp-Gly (D-G)	Glu-Gly, Ala-Gly sau Asp-Ala (E-G), (A-G) sau (D-A)
Met (de regulă, expus pentru solvent) (M)	Lys, Leu, Ala sau Phe (K), (L), (A) sau (F)
Asn (N)	Gln sau Ala (Q) sau (A)
Asn-Pro (N-P)	Gln-Pro, Ala-Pro sau Asn-Ala (Q-P), (A-P) sau (N-A)

Lanţurile de imunoglobulină 4A10, 19E8, 11C9 şi 22D2, menţionate mai sus, conţin reziduuri, care sunt dublu subliniate. Volumul prezentei invenţii include anticorpi, fragmente de legare la antigen, polipeptide şi polinucleotide, aşa cum este discutat aici, în oricare unul sau mai multe dintre aceste reziduuri sunt introduce mutaţii în orice alt rest, incluzând, de exemplu, reziduurile variantelor de stabilizare ale secvenţelor, prezentate mai sus în tabelul 3.

Anticorpii anti-LAG3 murini şi fragmentele de legare la antigen pot fi umanizate prin diferite metode cunoscute in domeniu (WO2005/047326; US7846443). De exemplu, in una din variantele de realizare a invenţiei anticorpii anti-LAG3 murini şi fragmentele sunt umanizate printr-o metodă, în care pentru identificarea buclelor CDR în lanţurile de imunoglobuline non-umane se foloseşte modelarea moleculară computerizată. Această identificare se efectuează pe baza structurii tridimensionale a lanţului de imunoglobulină şi poziţia buclelor în lanţ.

Regiunile cadru umane (obţinute din baza de date IMGD), în care se introduc buclele non-umane, sunt selectate pe baza celor mai bune concordanţe (prin compararea secvenţelor de aminoacizi) cu secvenţa non-umană atât în regiunile cadru, cât şi în CDR. Referitor la FR4 din domeniul V_H, regiunile VJ pentru secvenţele de tip germinativ umane sunt comparate cu regiunile

VJ non-umane corespunzătoare; şi, în cazul FR4 în domeniul V_L , regiunile J-kappa şi J-lambda a secvenţelor de tip germinativ umane sunt comparate cu regiunile J-lambda J-kappa corespunzătoare non-umane.

Orientarea tridimensională corespunzătoare a CDR, care este esenţială pentru menţinerea legării antigenului, depinde, în parte, de suprafaţa corespunzătoare a contactului între V_H şi V_L. Astfel, sunt construite modelele molecular, care sunt utilizate pentru identificarea reziduurilor pe suprafaţa contactelor V_L - V_H, precum şi pentru identificarea reziduurilor care pot modifica potenţial conformaţiile CDR şi, prin urmare, legarea cu antigenul. Dacă este necesar, mutaţiile din lanţul de imunoglobulină pot fi introduse astfel, încât să se obţină proprietăţile dorite, de exemplu, legarea antigenului.

Cu utilizarea modelării moleculare sunt instalate filtre de posibilitate a elaborării. Filtrele de posibilitate a elaborării reprezintă criterii utilizate pentru filtrarea caracteristicilor din lanţul final de imunoglobulină, pentru a evita efectele indezirabile. Modelele moleculare, in plus, sunt utilizate pentru a identifica aminoacizii expuşi pentru solvent, care pot conduce la efecte indezirabile, cum ar fi glicozilarea, dezamidarea şi oxidarea. Astfel de efecte asupra anticorpului pot conduce la modificări în conformaţia anticorpului şi, prin urmare, a funcţiei. Astfel de probleme pot apărea, de exemplu, in timpul scalării sau într-o perioadă mai lungă de timp de expunere la condiţii extreme chimice/fizice ale mediului ambiant. Din nou, dacă este necesar, mutaţiile în lanţuri pot fi introduse până la obţinerea proprietăţilor dezirabile.

Filtrele de posibilitate a elaborării se utilizează, de obicei, în etapa precoce a stadiului de proiectare a lanţurilor umanizate pentru eliminarea/minimizarea acestor probleme potenţiale. Anticorpii umanizaţi în continuare sunt estimaţi cu criteriu de proiectare, cum ar fi capacitatea înaltă de exprimare şi punctele izoelectrice dorite.

Ingineria regiunilor Fc ale anticorpilor

Anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentele acestora de legare la antigen, dezvăluiţi în prezenta descriere (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) pot fi, de asemenea, construiţi pentru a include modificări în regiunea Fc, de obicei, pentru a modifica una sau mai multe proprietăţi funcţionale ale anticorpului, cum ar fi perioada de înjumătăţire în ser, fixarea complementului, legarea receptorului Fc şi/sau funcţia efectoare (de exemplu, citotoxicitatea celulară dependentă de antigen). In plus, anticorpii şi fragmentele de legare la antigen ale acestora (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) pot fi modificate chimic (de exemplu, una sau cateva fragmente chimice pot fi legate cu anticorpul) sau pot fi modificate pentru modificarea glicozilării lor, din nou pentru modificarea unei sau a câteva proprietăţi funcţionale ale anticorpului sau fragmentului. Fiecare dintre aceste variante de realizare este descrisă mai detaliat în continuare. Numerotarea resturilor din regiunea Fc corespunde indicelui EU, conform Kabat. Oricare din astfel de anticorpi anti-LAG3 sau fragmente de legare la antigen al acestora, având modificări (de exemplu, modificări Fc) şi/sau modificări, dezvăluite în prezenta descriere, sunt parte din prezenta invenţie.

Anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpii umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentele acestora de legare la antigen, dezvăluite în prezenta descriere (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, AB2, Ab3, AB4, AB5, AB6 , AB7, Ab8 şi/sau Ab9), includ, de asemenea, anticorpi şi fragmente cu regiunile Fc modificate (sau blocate) pentru a asigura funcţii efectoare modificate (US 5,624,821; WO 2003/086310; WO 2005/120571; WO 2006/0057702). Astfel de modificări pot fi folosite pentru a amplifica sau suprima diferite reacţii ale sistemului imunitar cu posibile efecte benefice în diagnostic şi terapie. Modificările regiunii Fc includ schimbări de aminoacizi (substituţii, deleţii şi inserţii), glicozilare sau deglicozilare şi adiţia a câteva Fc. Modificările Fc pot modifica, de asemenea, timpul de înjumătăţire a anticorpilor în anticorpii terapeutici, asigurând o dozare mai puţin frecventă şi, astfel, crescând comoditatea şi reducând utilizarea materialului (Presta. J. Allergy Clin. Immunol., no 116, 2005, p. 731, 734-35).

Intr-o variantă de realizare anticorpul anti-LAG3 (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau fragmentele de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) reprezintă un anticorp sau fragment de izotip IgG4, care conţine o mutaţie a serinei pe prolină într-o poziţie corespunzătoare poziţiei 228 (S228P, indicele EU) în regiunea articulată a regiunii constante a lanţului greu. Conform publicaţiilor, această mutaţie elimină eterogenitatea punţilor

disulfidice între lanţurile grele în regiunea articulată (Angal et al. Mol. Imunol., no 30, 1993, p. 105), poziţia 241 se bazează pe sistemul de numerotare Kabat).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei regiunea articulată a CH1 este modificată astfel, încât numărul de resturi de cisteină din regiunea articulată este mărită sau micşorată (US 5677425). Numărul de resturi de cisteină din regiunea articulată a CH1 este modificată, de exemplu, pentru a facilita asamblarea lanţurilor uşoare şi lanţurilor grele sau pentru a mări sau a reduce stabilitatea anticorpului.

Intr-o altă variantă de realizare în regiunea articulată Fc a anticorpului anti-LAG3 sau a fragmentului de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se introduce mutaţia pentru a reduce perioada biologică de înjumătăţire a anticorpului sau fragmentului. Mai concret, una sau mai multe mutaţii de aminoacizi se introduc in regiunea de contact a domeniilor CH2-CH3 ale fragmentului Fc-regiunea articulată astfel, încât anticorpul sau fragmentul manifestă o legare redusă a proteinei A stafilococice (SpA), comparative cu legarea domeniului Fc nativ-articulat la SpA (US 6165745).

Intr-o altă variantă de realizare anticorpul anti-LAG3 (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau fragmentul de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se modifică pentru a creşte perioada biologică a lor de înjumătăţire. Sunt posibile diverse abordări. De exemplu, pot fi introduse una sau mai câteva din următoarele mutaţii: T252L, T254S, T256F (US 6277375). Ca alternativă, pentru a creşte perioada biologică de înjumătăţire anticorpul poate fi modificat in regiunea CH1 sau CL, pentru ca acesta să conţină un epitop, legat la receptorul de salvare, luat din două bucle ale domeniului CH2 dintr-o regiune Fc a IgG de legare (US 5869046; US 6,121,022).

În alte variante de realizare regiunea Fc este modificată prin înlocuirea cel puţin a unui reziduu de aminoacid cu un reziduu aminoacid diferit pentru a modifica funcţia (funcţiile) efectoare ale anticorpului anti-LAG3 sau fragmentului de legare la antigen. De exemplu, unul sau câţiva aminoacizi, selectaţi dintre reziduurile de aminoacizi 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 şi 322, pot fi înlocuiţi cu un rest de aminoacid diferit astfel, încât anticorpul să posede o afinitate modificată pentru un ligand efector, dar să-şi menţină capacitatea de legare la antigen anticorpului parental. Ligandul efector, pentru care se modifică afinitatea, poate reprezenta, de exemplu, un receptor Fc sau componentul C1 al complementului (US 5624821; US 5648260).

Intr-un alt exemplu unul sau câţiva aminoacizi, selectaţi dintre resturile de aminoacizi 329, 331 şi 322, pot fi înlocuiţi cu un rest de aminoacid diferit astfel, încât anticorpul anti-LAG3 are o legare modificată C1q şi/sau o citotoxicitate dependentă de complement redusă sau eliminată (CDC) (US 6,194551).

Intr-un alt exemplu unul sau cateva reziduuri de aminoacizi în poziţiile aminoacizilor 231 şi 239 se modifică, modificând astfel capacitatea anticorpului anti-LAG3 sau fragmentului de legare la antigen acestuia de a fixa complementul (WO 94/29351).

Intr-un alt exemplu se modifică regiunea Fc pentru a reduce capacitatea anticorpilor anti-LAG3 (de exemplu, anticorpilor umanizaţi, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonişti) sau fragmentului de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) de a media citotoxicitatea celulară dependentă de anticorp (ADCC) şi/sau de a reduce afinitatea anticorpului sau a fragmentului pentru un receptor Fey prin modificarea unui sau a mai mulţi aminoacizi în următoarele poziţii: 238, 239, 243, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283 , 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331 , 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 sau 439 (WO 00/42072). Mai mult decat atat, segmentele de legare pe IgG1 umane pentru FcyR1, FcyRII, FcyRIII şi FcRn au fost cartografiate şi au fost descrise variante cu legare îmbunătăţită (Shields et al. J. Biol. Chem., no 276, 2001, p. 6591-6604).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei regiunea Fc este modificată pentru a reduce capacitatea anticorpilor anti-LAG3 (de exemplu, anticorpilor umanizaţi, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonist) sau fragmentului de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2 , de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) de a media funcţia efectoare şi/sau de a amplifica proprietăţile anti-inflamatorii prin modificarea reziduurilor 243 şi 264. Intr-o variantă de realizare, regiunea Fc a anticorpului sau a fragmentului este modificată prin modificarea reziduurilor în poziţiile 243 şi 264 pe alanină. Intr-o variantă de realizare regiunea Fc este modificată pentru a reduce capacitatea anticorpului sau a fragmentului de a media funcţia

efectoare şi/sau de a amplifica proprietăţile anti-inflamatorii prin modificarea reziduurilor 243, 264, 267 şi 328.

Intr-o altă variantă de realizare anticorpul anti-LAG3 (de exemplu, anticorpilor umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau fragmentul de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, AB2, Ab3, AB4, AB5 , AB6, AB7, Ab8 şi/sau Ab9) posedă un model particular de glicozilare. De exemplu, poate fi obţinut un anticorp sau un fragment aglicozilat (de exemplu, anticorpul nu dispune de glicozilare). Caracterul glicozilării al anticorpului sau fragmentului poate fi modificat, de exemplu, pentru creşterea afinităţii sau avidităţii anticorpului sau a fragmentului pentru un antigen LAG3. Astfel de modificări pot fi realizate, de exemplu, prin modificarea unui sau a mai multor sectoare de glicozilare în secvenţa anticorpului sau fragmentului. De exemplu, pot fi introduse una sau cateva substituţii de aminoacizi, care conduc la eliminarea unui sau a câteva sectoare de glicozilare ale regiunii cadru, astfel eliminând glicozilarea în această regiune. Astfel de aglicozilare poate creşte afinitatea sau aviditatea anticorpului sau fragmentului de antigen (US 5714350; US 6350861).

Anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpii umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentele de legare la antigen, dezvăluite în prezenta descriere (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) includ anticorpii şi fragmentele produse în celulele gazdă de eucariote inferioare, în particular, în celulele gazdă de fungi, cum ar fi drojdia (de exemplu, Pichia pastoris) şi fungii filamentoşi, care au fost modificate genetic pentru a produce glicoproteine care au un model de glicozilare asemănător modelului de glicolizare al mamiferelor sau omului (Choi et al. Proc. Natl. Acad. Sci., no 100, 2003, p. 5022-5027; Hamilton et al. Science, no 301, 2003, p. 1244-1246; Hamilton et al. Science, no 313, 2006, p. 1441-1443). Un dezavantaj concret al acestor celule-gazdă modificate genetic, comparativ cu liniile celulare de mamifere utilizate in prezent, este abilitatea de a controla profilul de glicozilare a glicoproteinelor, care se produc in celule astfel, incat pot fi produse compoziţi de glicoproteine în care predomină o anumită structură a N-glicanului (US 7029872; US 7449308). Aceste celule gazdă modificate genetic au fost folosite pentru a produce anticorpi, care in general au structuri concrete ale N-glicanilor (Li et al. Nat. Biotechnol., no 24, 2006, p. 210-215).

In variante concrete de realizare anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpii umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentele acestora de legare la antigen, descrise aici (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, AB2, Ab3, AB4 , AB5, AB6, AB7, Ab8 şi/sau Ab9) includ în continuare anticorpi şi fragmente produse în celule gazdă de la eucariote inferioare şi care conţin N-glicani fucozilaţi şi nefucozilaţi hibrizi şi complecşi, incluzând tipurile bisectoriale şi multiantenare, incluzând, dar nelimitându-se, N-glicanii, cum ar fi $GlcNAc_{(1-4)}Man_3GlcNAc_2$; $Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(1-4)}Man_3GlcNAc_2$; $NANA_{(1-4)}Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(1-4)}Man_3GlcNAc_2$.

In variante concrete de realizare anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpii umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentele acestora de legare la antigen, dezvăluite în prezenta descriere (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, AB2, Ab3, AB4 , AB5, AB6, AB7, Ab8 şi/sau Ab9) pot conţine anticorpi sau fragmente avand cel puţin un N-glican hibrid, selectat din grupa constand din $GlcNAcMan_5GlcNAc_2$; $GalGlcNAcMan_5GlcNAc_2$ şi $NANAGalGlcNAcMan_5GlcNAc_2$. In aspect concret N-glicanul hibrid este tipul predominant de N-glican în compoziţie. In aspectele următoare N-glicanul hibrid un tip concret de N-glican, care constituie aproximativ 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, sau 100% din N-glicanii hibrizi din compoziţie.

In variante concrete de realizare anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpii umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentele acestora de legare la antigen, dezvăluite in prezenta descriere (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, AB2, Ab3, AB4 , AB5, AB6, AB7, Ab8 şi/sau Ab9) conţin anticorpi şi fragmente având cel puţin un N-glican complex, selectat din grupa constand din $GlcNAcMan_3GlcNAc_2$; $GalGlcNAcMan_3GlcNAc_2$; $NANAGalGlcNAcMan_3GlcNAc_2$; $GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; $GalGlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; $Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; $NANAGal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$ şi $NANA_2Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$. In aspect concrete N-glicanul complex este tipul predominant de N-glican în compoziţie. In următoarele aspecte N-glicanul complex un tip concret de N-glican, care constituie aproximativ 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% sau 100% din N-glicanii complecşi din compoziţie.

In variante concrete de realizare N-glicanul anticorpului anti-LAG3 şi fragmentului de legare la antigen este fucozilat. În general, fucoza are legătura α1, 3 cu GlcNAc la capătul

reducător al N-glicanului, legătura α1, 6 cu GlcNAc la capătul reducător al N-glicanului, legătura α1, 2 cu Gal la capătul nereducător al N-glicanului, legătura α1, 3 cu GlcNAc la capătul nereducător al N-glicanului sau α1, 4 cu GlcNAc la capătul nereducător al N-glicanului.

Astfel, in aspectele concrete, descrise mai sus de compoziţii ale glicoproteinei, glicoforma are fucoză în legătura α1, 3 sau legătura α1, 6 cu formarea glicoformei, selectate din grupa constand din $Man_5GlcNAc_2(Fuc)$, $GlcNAcMan_5GlcNAc_2(Fuc)$, $Man_3GlcNAc_2(Fuc)$, $GlcNAcMan_3GlcNAc_2(Fuc)$, $GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2(Fuc)$, $GalGlcNAc_2Man_3GlcNAc_2(Fuc)$, $Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2(Fuc)$, $NANAGal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2(Fuc)$, и $NANA_2Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2(Fuc)$; fucoză în legătura α1, 3 sau α1,4 cu formarea glicoformei, selectate din grupa constand din $GlcNAc(Fuc)Man_5GlcNAc_2$, $GlcNAc(Fuc)Man_3GlcNAc_2$, $GlcNAc_2(Fuc_{1-2})Man_3GlcNAc_2$, $GalGlcNAc_2(Fuc_{1-2})Man_3GlcNAc_2$, $Gal_2GlcNAc_2(Fuc1-2)Man3GlcNAc2$, $NANAGal2GlcNAc2(Fuc_{1-2})Man_3GlcNAc_2$ sau fucoză în legătura α1, 2 cu formarea glicoformei, selectate din grupa constand din $Gal(Fuc)GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$, $Gal_2(Fuc_{1-2})GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$, $NANAGal_2(Fuc_{1-2})GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$ и $NANA_2Gal_2(Fuc_{1-2})GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$.

In aspectele următoare anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau fragmentele acestora de legare la antigen conţin N-glicani cu conţinut înalt de manoză, incluzând, dar fără a se limita la acestea, $Man_8GlcNAc_2$, $Man_7GlcNAc_2$, $Man_6GlcNAc_2$, $Man_5GlcNAc_2$, $Man_4GlcNAc_2$ sau N-glicani, care constau din structura N-glicanului $Man_3GlcNAc_2$.

In alte aspecte ale celor de mai sus, N-glicanii complecşi în continuare includ tipuri fucozilate şi nefucozilate bisectoriale şi multiantenare.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul anti-LAG3 sau fragmentul acestuia de legare la antigen (de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 sau Ab9) conţine domeniul Fc al imunoglobulinei, care conţine glicani, care conţin acid sialic (de exemplu, acid N-acetilneuraminic), de exemplu, acid α2,3 sialic terminal sau acid-α2,6 sialic terminal. Intr-o variantă de realizare a invenţiei glicanii pe Fc reprezintă tipuri sialilate de 5, 10, 20, 50, 90% sau mai mult. Intr-o variantă de realizare a invenţiei Fc conţine mutaţii în poziţiile 297, 264 şi/sau 243.

Aşa cum sunt utilizaţi în prezenta descriere, termenii "N-glican" şi "glicoformă" sunt utilizaţi interschimbabil şi se referă la o oligozaharidă N-legată, de exemplu, o oligozaharidă care este ataşat printr-o legătură asparagină-N-acetilglucozamină cu un reziduu de asparagină pe o polipeptidă. Glicoproteinele N-legate conţin un reziduu de N-acetilglucozamină legat cu azotul amidei unui reziduu de asparagina in proteină. Zaharurile predominante, găsite pe glicoproteine, sunt: glucoză, galactoză, manoză, fucoză, N-acetilgalactozamină (GalNAc), N-acetilglucozamină (GlcNAc) şi acid sialic (de exemplu, acidul N-acetil-neuraminic (NANA)). Prelucrarea grupelor de zahar pentru glicoproteine N-legate se produce co-translaţional în lumenul ER şi se continue posttranslaţional in aparatul Golgi.

N-glicanii au un miez de pentazaharidă comun din $Man_3GlcNAc_2$ ("Man" se referă la manoză, "Glc" se referă la glucoză şi "NAc" se referă la N-acetil; GlcNAc se referă la N-acetilglucozamină). De obicei structurile N-glicanilor au un capăt nereducător în stânga şi un capăt reducător în dreapta. Sfârşitul reducător al N-glicanului reprezintă un capăt, care este legat cu reziduul Asn, conţinând sectorul de glicozilare pe proteină. N-glicanii diferă în ceea ce priveşte numărul de ramuri (antene), care conţin zaharuri periferice (de exemplu, GlcNAc, galactoză, fucoză şi acid sialic), care se adaugă la structura miezului $Man_3GlcNAc_2$ ("Man3"), care este, de asemenea, menţionată ca "miez din trimanoză", "nucleu de pentazaharidă" sau "miez de oligomanoză". N-glicanii sunt clasificaţi în funcţie de componentele lor ramificate (de exemplu, cu conţinut mare de manoză, complecşi sau hibrizi). N-glicanul de tip "cu conţinut mare de manoză" are cinci sau mai multe reziduuri de manoză. N-glicanul de tip “complex” are, de obicei, cel puţin un GlcNAc legat la grupa de 1, 3-manoză şi cel puţin un GlcNAc, legat la grupa de 1, 6-manoză al unui miez de "trimanoză". N-glicanii complecşi pot avea, de asemenea, reziduuri de galactoză ("Gal") sau de N-acetilgalactozamină ("GalNAc"), care sunt modificate în mod opţional cu acid sialic sau cu derivaţi (de exemplu, "NANA" sau "NeuAc", în care "Neu" se referă la acidul neuraminic, Acid şi "Ac" se referă la acetil). N-glicanii complecşi pot avea, de asemenea, substituţii intralanţ, care conţine GlcNAc şi fucoză de miez (“Fuc”). N-glicanii complecşi pot avea, de asemenea, o multitudine de antene pe “miezul de trimanoză”, frecvent desemnate ca “glicani antenari multipli”. Un N-glican "hibrid" are cel puţin un GlcNAc pe sfârşitul grupei 1, 3-manoză a miezului de trimanoză şi zero sau mai multe reziduuri de manoză pe grupa 1, 6-manoză a miezului de trimanoză. Diferiţi N-glicani sunt, de asemenea, denumiţi "glicoforme."

În ceea ce priveşte N-glicanii complecşi, termenii "G-2", "G-1", "GO", "G1", "G2", "A1" şi "A2" înseamnă următoarele. "G-2" se referă la o structură de N-glican, care poate fi caracterizată ca $Man_3GlcNAc_2$; termenul "G1" se referă la o structură de N-glican, care poate fi caracterizată drept $GlcNAcMan_3GlcNAc_2$; termenul "GO" se referă la o structură de N-glican, care poate fi caracterizată ca $GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; termenul "G1" se referă la o structură de N-glican, care poate fi caracterizată ca $GalGlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; termenul "G2" se referă la o structură de N-glican, care poate fi caracterizată ca $Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; termenul "A1" se referă la o structură de N-glican, care poate fi caracterizată ca $NANAGal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$ şi, termenul "A2" se referă la o structură de N-glican, care poate fi caracterizată drept $NANA_2Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$. Cu excepţia cazului în care se indică altfel, termenii "G-2","G-1", "GO", "G1", "G2", "Al" şi "A2" se referă la tip de N-glicani, care sunt lipsiţi de fucoză, legată cu reziduul GlcNAc, la capătul reducător al N-glicanului. Când termenul include "F", "F" indică că tipul de N-glican conţine un reziduu de fucoză pe reziduul GlcNAc la capătul reducător al N-glicanului. De exemplu, toate dintre GOF, G1F, G2F, A1F şi A2F indică, că N-glicanul mai include suplimentar un reziduu de fucoză, legat cu reziduul GlcNAc la capătul reducător al N-glicanului. Eucariotele inferioare, cum ar fi drojdia şi fungii filamentoşi nu produc, de obicei, N-glicani care conţin fucoză.

În ceea ce priveşte N-glicanii multiantenari, termenul "N-glicani multiantenari" se referă la N-glicanii, care conţin suplimentar un reziduu de GlcNAc pe reziduul de manoză, cuprinzând capătul nereducător al grupei 1, 6 sau 1, 3 a N-glicanului sau un reziduu GlcNAc pe fiecare dintre reziduurile de manoză, cuprinzând capătul nereducător al grupei 1, 6 şi 1, 3 a N-glicanului. Astfel, N-glicanii multiantenari pot fi caracterizaţi prin formulele $GlcNAc_{(2-4)}Man_3GlcNAc_2$, $Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(2-4)}Man_3GlcNAc_2$ sau $NANA_{(1-4)}Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(2-4)}Man_3GlcNAc_2$. Termenul "1-4" se referă la 1, 2, 3 sau 4 reziduuri.

În ceea ce priveşte N-glicanii bisectoriali, termenul "N-glican bisectorial" se referă la N-glicanii, în care un reziduu de GlcNAc este legat cu reziduul de manoză la capătul reducător al N-glicanului. N-glicanul bisectorial poate fi caracterizat prin formula $GlcNAc_3Man_3GlcNAc_2$, in care fiecare reziduu de manoză este legat la capătul său nereducător cu un reziduu GlcNAc. Dimpotrivă, când N-glicanul multiantenar este caracterizat ca $GlcNAc_3Man_3GlcNAc_2$, această formula indică că două reziduuri ale GlcNAc sunt legate la reziduul de manoză la capătul nereducător al unei dintre cele două grupe ale N-glicanilor şi un reziduu de GlcNAc este legat cu reziduul de manoză la capătul nereducător al celeilalte grupe a N-glicanului.

Proprietăţile fizice ale anticorpilor

Anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpii umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentele acestora de legare la antigen, dezvăluiţi în prezenta descriere (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) pot conţine unul sau mai multe situsuri de glicozilare în regiunea variabilă sau a lanţului uşor, sau a lanţului greu de imunoglobulină. Astfel de situsuri de glicozilare pot conduce la imunogenitate crescută a anticorpului sau a fragmentului sau la o modificare a pK anticorpului, drept rezultat al modificării legării antigenului (Marshall et al. Annu. Rev. Biochem., no 41, 1972, p. 673-702; Gala и Morrison. J. Immunol., no 172, 2004, p. 5489-5494; Wallick et al. J. Exp. Med., no 168, 1988, p. 1099-1109; Spiro. Glycobiology, no 12:43R-56R, 2002; Parekh et al. Nature, no 316, 1985, p. 452-457; Mimura et al. Mol. Immunol., no 37, 2000, p. 697-706). Se ştie, că glicozilarea se produce în motivele, care conţin secvenţa N-X-S/T.

Fiecare anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorpii umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau fragment de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) au o temperatură caracteristică de topire, au un punct izoelectric unic (pI). De exemplu, unii anticorpi, cum ar fi Ab6, au pI de aproximativ 6,3.

Fiecare anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorpii umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau fragment de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) va avea o temperatură caracteristică de topire, totodată o temperatură de topire mai înaltă indică o stabilitate generală mai mare *in vivo* (Krishnamurthy R. and Manning M.C. Curr. Pharm. Biotechnol., no 3, 2002, p. 361-371). In general, T_{M1} (temperatura iniţială de desfăşurare) poate depăşi 60°C, depăşi 65°C sau poate depăşi 70°C. Punctul de topire a unui anticorp sau a unui fragment poate fi măsurat utilizând calorimetria cu scanare diferenţială (Chen et al. Pharm. Res., no 20, 2003, p. 1952-1960; Ghirlando et al. Immunol. Lett., no 68, 1999, p. 47-52) sau dicroismul circular (Murray et al. J. Chromatogr. Sci., no 40, 2002, p. 343-349).

Intr-o altă variantă de realizare dintre anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpii umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentele acestora care leagă antigenul (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) sunt selectaţi acei (acele) care nu degradează rapid. Degradarea unui anticorp sau a unui fragment poate fi măsurată folosind electroforeză capilară (CE) şi MALDI-MS (Alexander A.J. and Hughes D.E. Anal. Chem., no 67, 1995, p. 3626-3632).

Intr-o altă variantă de realizare se selectează anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpii umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentele acestora de legare la antigen care au efecte minime de agregare, care pot conduce la declanşarea unui răspuns imun indezirabil şi/sau la proprietăţi farmacocinetice modificate sau nefavorabile. In general, sunt acceptabili anticorpii şi fragmentele cu o agregare de 25% sau mai puţin, 20% sau mai puţin, 15% sau mai puţin, 10% sau mai puţin sau 5% sau mai puţin. Agregarea poate fi măsurata prin mai multe metode, inclusive cu coloana de excludere după mărime (SEC), cromatografia lichidă de înaltă performanţă (HPLC) şi difuzia luminii.

Conjugatele anticorpilor

Anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentele acestora de legare la antigen, dezvăluite în prezenta descriere (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) pot fi, de asemenea, conjugate cu partea chimică. Astfel de anticorpi şi fragmente conjugate sunt parte a prezentei invenţii. Partea chimică poate fi, printre altele, un polimer, un radionuclid sau un factor citotoxic. In variantele de realizare concretă partea chimică reprezintă un polimer, care măreşte timpul de înjumătăţire al anticorpului sau fragmentului în corpul unui subiect. Polimerii potriviţi includ, dar nelimitându-se la aceştia, polimeri hidrofili, care includ, dar nelimitandu-se la aceştia, polietilen glicol (PEG) (de exemplu, PEG cu o greutate moleculară de 2 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 12 kDa, 20 kDa, 30 kDa sau 40 kDa), dextran şi monometoxipolietilenglicol (mPEG). Sunt descrişi anticorpi cu un singur lanţ conjugaţi cu PEG (Lee, et al. Bioconj. Chem., no 10, 1999, p. 973-981). De asemenea este descrisă conjugarea anticorpilor cu PEG, care este legat cu un chelator de radiometal (acid dietilentriaminpentaacetic (DTP A) (Wen, et al. Bioconj. Chem., no 12, 2001, p. 545-553).

Anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentele acestora de legare la antigen, dezvăluiţi în prezenta descriere (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, AB2, Ab3, AB4, AB5, AB6 , AB7, Ab8 şi/sau Ab9) pot fi conjugate cu marcheri, cum ar fi ^{99}Tc,^{90}Y, ^{111}In, ^{32}P, ^{14}C, ^{125}I, ^{3}H, ^{131}I, ^{11}C, ^{15}O, ^{13}N, ^{18}F, ^{35}S, ^{51}Cr, ^{57}To, ^{226}Ra, ^{60}Co, ^{59}Fe, ^{57}Se, ^{152}Eu, ^{67}CU, ^{217}Ci, ^{211}At, ^{212}Pb, ^{47}Sc, ^{109}Pd, ^{234}Th, и ^{40}K, ^{157}Gd, ^{55}Mn, ^{52}Tr и ^{56}Fe.

Anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpii umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentele acestora de legare la antigen, dezvăluite în prezenta descriere (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) pot fi de asemenea PEGilate, de exemplu, pentru a prelungi timpul lor biologic de înjumătăţire (de exemplu, seric). Pentru PEGilarea anticorpului sau fragmentului, anticorpul sau fragmentul, de obicei, este reacţionat cu o formă reactivă de polietilen glicol (PEG), cum ar fi un derivat de ester sau de aldehidă reactivă al PEG, în condiţiile în care una sau mai multe grupe de PEG devin legate cu anticorpul sau cu fragmentul de anticorp. In variantele concrete de realizare PEGilarea este realizată printr-o reacţie de acilare sau o reacţie de alchilare cu o moleculă PEG reactivă (sau un polimer solubil în apă reactiv analog). Aşa cum este utilizat aici, termenul "polietilenglicol" intenţionează să cuprindă oricare din formele de PEG, utilizate pentru a derivatiza alte proteine, cum ar fi mono-(C1-C10)alcoxi- sau ariloxi-polietilenglicol sau polietilenglicol-maleinimidă. In anumite variante de realizare anticorpul sau fragmentul, care urmează a fi PEGilate, reprezintă un anticorp sau un fragment aglicozilat. Metodele de PEGilare a proteinelor sunt cunoscute în domeniu şi pot fi aplicate la anticorpii, conform prezentei invenţii (EP 0154316; EP 0401384).

Anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpii umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentele de legare la antigen, dezvăluite în prezenta descriere (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) pot fi conjugaţi, de asemenea, cu marcheri fluorescenţi sau chemiluminiscenţi, inclusiv cu fluorofori, cum ar fi chelaţii metalelor alcalino-pământoase rare, fluoresceină şi derivaţi ai acesteia, rodamină şi derivaţi ai acesteia, izotiocianat, ficoeritrină, ficocianină, aloficocianină, o-ftaladehidă, fluorescamină, ^{152}Eu, dansil, umbeliferonă, luciferină, marcher pe bază de luminal, marcher pe bază de izoluminal, marcher aromatic pe bază de ester acridinic, marcher pe bază de imidazol,

marcher pe bază de sare de acridiniu, marcher pe bază de ester oxalat, marcher pe bază de ecuorină, 2,3-dihidroftalazindionă, biotină/avidină, marcher de spin şi radicali liberi stabili.

Anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentele acestora care leagă antigenul (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7 , Ab8 şi/sau Ab9) pot fi conjugate cu un factor citotoxic, cum ar fi toxina difterică, lanţul A al eczotoxinei Pseudomonas aeruginosa, lanţul A al ricinei, lanţul A al abrinei lanţul A al modecinei, alfa-sarcină, proteine şi compuşi Aleurites fordii (de exemplu, acizi graşi), proteine diantinice, proteine PAPI, PAPII şi PAP-S Phytolacca americana, inhibitorul de momordica charantia, curcinul, crotinul, inhibitorul de saponaria officinalis, mitogelina, restrictocinul, fenomicina şi enomicina.

Pentru conjugarea anticorpilor anti-LAG3 (de exemplu, anticorpilor umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentelor acestora care leagă antigenul (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3 , AB4, AB5, AB6, AB7, Ab8 şi/sau Ab9) cu diferite părţi poate fi utilizată orice metodă cunoscută în acest domeniu (Hunter, et al. Nature, no 144, 1962, p. 945; David, et al. Biochemistry, no 13, 1974, p. 1014; Pain, et al. J. Immunol. Meth., no 40, 1981, p. 219; Nygren, J. Histochem. and Cytochem., no 30, 1982, p. 407). Metodele de conjugare a anticorpilor şi fragmentelor sunt uzuale şi bine cunoscute în domeniu.

Utilizări terapeutice ale anticorpilor anti-LAG3

Mai mult, decât atât, sunt prevăzute metode de tratare sau de prevenire a cancerului la subiecţi, cum ar fi subiecţii umani, care au nevoie de un astfel de tratament prin administrarea unei cantităţi eficiente de anticorpi anti-LAG3 sau de fragmente ale acestora de legare la antigen, conform prezentei invenţii, care se dezvăluie în prezenta descriere (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9), care pot fi eficiente pentru un astfel de tratament sau de prevenire. Intr-o variantă de realizare a invenţiei un astfel de subiect suferă şi este tratat pentru o tumoare malignă, de exemplu, o tumoare solidă, care include, adiţional la celulele tumorale, limfocite tumorale infiltrative (TIL), cum ar fi celulele T, care exprimă LAG3, de exemplu, osteosarcom, rabdomiosarcom, neuroblastom, cancer renal, leucemie, cancer cu celule tranziţionale renale, cancer de vezică urinară, cancer Wilms, cancer ovarian, cancer de pancreas, cancer mamar (de exemplu, caracterizat printr-o mutaţie in BRCA1 şi/sau BRCA2), cancer de prostată, cancer osos, cancer pulmonar (de exemplu, cancerul pulmonar cu celule non-mici), cancer gastric, cancer colorectal, cancer de col uterin, sarcom sinovial, cancer al capului şi gâtului, carcinom cu celule scuamoase, mielom multiplu, cancer cu celule renale, retinoblastom, hepatoblastom, carcinom hepatocelular, melanom, tumoare rabdoidă renală, sarcom Ewing, condrosarcom, cancer cerebral, glioblastom, meningiom, adenom hipofizar, neurinom vestibular, tumoare primitivă neuroectodermală, meduloblastom, astrocitom, astrocitom anaplazic, oligodendrogliom, ependimom, papilom al plexului coroid, policitemie vera, trombocitemie, mielofibroză idiopatică, sarcom de ţesuturi moi, cancer tiroidian, cancer endometrial, cancer carcinoid sau cancer hepatic, cancer mamar sau cancer gastric. Intr-o variantă de realizare a invenţiei tumoarea malignă reprezintă cancer metastatic, de exemplu, al formelor menţionate mai sus.

Prezenta invenţie se referă, de asemenea, la metode pentru tratarea sau prevenirea unei boli infecţioase la un subiect prin administrarea la acest subiect a unei cantităţi eficiente de anticorpi anti-LAG3 sau de fragmente ale acestora de legare la antigen, dezvăluite în prezenta descriere, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9), care poate fi eficientă pentru un astfel de tratament sau de prevenire. Intr-o variantă de realizare a invenţiei, boala infecţioasă reprezintă o infecţie virală. Intr-o variantă de realizare a invenţiei boala infecţioasă reprezintă o infecţie bacteriană. Intr-o variantă de realizare a invenţiei boala infecţioasă reprezintă o infecţie parazitară. Intr-o variantă de realizare a invenţiei boala infecţioasă reprezintă o infecţie fungică.

Prezenta invenţie se referă la metode de tratare a oricăror tumori maligne sau boli infecţioase, descrise în prezenta descriere, prin administrarea unei cantităţi terapeutic eficiente de un anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9), în mod opţional, în asociere cu oricare dintre alţi agenţi chimioterapeutici sau proceduri terapeutice, dezvăluite în prezenta descriere, precum şi compoziţii care includ un astfel de anticorp sau fragment in asociere cu un agent chimioterapeutic suplimentar.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei infecţia virală reprezintă o infecţie cu un virus, selectat din grupa constând din virusul imunodeficienţei umane (HIV), virusul Ebola, virusul hepatitei (A, B sau C), virusul herpetic (de exemplu, VZV, HSV -I, HAV-6, HSV-II şi CMV,

virusul Epstein Barr), adenovirus, virusul gripal, flavivirusuri, ecovirus, rinovirus, virusul Coxsackie, coronavirusuri, virusul sinciţial respirator, virusul oreionului, rotavirus, virusul rujeolei, virusul rubeolei, parvovirus, virusul vaccinia, virusul HTLV, virusul Dengue, papilomavirus, virusul molluscum, poliovirus, virusul rabiei, virusul JC sau virusul arboviral al encefalitei.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei infecţia bacteriană reprezintă o infecţie cu o bacterie selectată din grupa constând din Chlamydia, bacterii ricketsii, micobacterii, stafilococii streptococi, pneumococci, meningococi şi gonococi, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Salmonella*, *Bacili*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium Tetan*, *Clostridium botulinum*, *Bacillus anthricis*, *Yersinia pestis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepromatosis* şi *Borriella.*

Intr-o variantă de realizare a invenţiei infecţia fungică reprezintă o infecţie cu fungi selectaţi din grupa constând din Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.,) Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), Genus Mucorales (mucor, absidia, rhizopus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis şi Histoplasma capsulatum.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei infecţia parazitară reprezintă o infecţie cu un parazit selectat din grupa constand din *Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba, Giardia lambia, Cryptosporidium, Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondii, NippostrongyIus brasiliensis.*

In plus, prezenta invenţie se referă la o metodă pentru prevenirea sau inhibarea legării LAG3 la MHC clasa II, amplificand activarea celulelor T antigen specifice sau stimularea producţiei de interleukina-2 cu celule T la un subiect (de exemplu, uman), de exemplu, in care subiectul suferă de cancer sau de boli infecţioase (de exemplu, aşa cum este dezvăluit în prezenta descriere), care prevede administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9, 22D2, Ab1, AB2, Ab3, AB4 , AB5, AB6, AB7, Ab8 şi/sau Ab9), la subiect, în mod opţional, în asociere cu un agent chimioterapeutic suplimentar, de exemplu, pembrolizumab sau nivolumab.

Volumul prezentei invenţii include utilizări ale anticorpilor anti-LAG3 sau fragmentelor acestora de legare la antigen, dezvăluite în prezenta descriere (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) pentru producerea unui medicament pentru tratarea cancerului sau a unei boli infecţioase la un subiect.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea osteosarcomului, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de un anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea rabdomiosarcomului, prevăzând administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de un anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea neuroblastomului, prevăzând administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de un anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului de rinichi, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de un anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea leucemiei prevăzând administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi

eficiente de un anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului cu celule tranziţionale renale prevăzând administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de un anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8 , 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului vezicii urinare, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de un anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului Wilms, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de un anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului ovarian, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de un anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului pancreatic, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului mamar, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Intr-o variantă de realizare a invenţiei metoda pentru tratarea sau prevenirea cancerului mamar prevede administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, în asociere cu o antraciclină (de exemplu, doxorubicină şi/sau epirubicină) şi/sau taxani (de exemplu, paclitaxel şi/sau docetaxel). Opţional, antraciclina şi taxanul se administrează în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU), ciclofosfamidă şi carboplatină. Intr-o variantă de realizare a invenţiei, în care cancerul mamar este HER2 pozitiv, anticorpul anti-LAG3 sau fragmentul se administrează în asociere cu trastuzumab, opţional cu un taxan şi/sau pertuzumab.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului de prostată, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului osos, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului pulmonar, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform

prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Intr-o variantă de realizare a invenţiei, metoda pentru tratarea sau prevenirea cancerului pulmonar prevede administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, în asociere cu bevacizumab şi/sau cetuximab.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului pulmonar non-microcelular, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Intr-o variantă de realizare a invenţiei metoda pentru tratarea sau prevenirea cancerului pulmonar non-microcelular prevede administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, în asociere cu cisplatină, carboplatină, paclitaxel, paclitaxel legat cu albumină, docetaxel, gemcitabină, vinorelbină, irinotecan, etoposid, vinblastină şi/sau pemetrexed.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului gastric, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului colorectal, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Intr-o variantă de realizare a invenţiei metoda pentru tratarea sau prevenirea cancerului colorectal prevede administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU), capecitabină, irinotecan şi/sau oxaliplatină (de exemplu, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI sau CapeOx).

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului de col uterin, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea sarcomului sinovial, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului capului şi gatului, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8 , 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea carcinomului cu celule scuamoase, care prevăd administrarea (în mod opţional, in asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea mielomului multiplu, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului cu celule renale, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab)

unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea retinoblastomului, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea hepatoblastomului, care prevăd administrarea (eventual în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea carcinomului hepatocelular, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea melanomului, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea tumorii rabdoide renale, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea sarcomului Ewing, care conţine administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea condrosarcomului, care prevăd administrarea (în mod opţional în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului cerebral, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea glioblastomului, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Intr-o variantă de realizare a invenţiei, metoda pentru tratarea sau prevenirea glioblastomului multiform prevede administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, în asociere cu temozolomidă.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea meningiomului, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea adenomului hipofizar, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea neurinomului vestibular, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea tumorii neuroectodermale primitive, care prevede administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, AB2, Ab3, AB4, AB5, AB6 , AB7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea meduloblastomului, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea astrocitomului prevede administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea astrocitomului anaplazic, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Intr-o variantă de realizare a invenţiei metoda pentru tratarea sau prevenirea astrocitomului anaplazic refractar prevede administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, în asociere cu temozolomidă.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea oligodendrogliomului, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea ependimomului, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea papilomei plexului coroid, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea policitemiei vera, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea trombocitemiei, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei

cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea mielfibrozei idiopatice, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea sarcomului ţesuturilor moi, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului tiroidian, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului endometrial, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului carcinoid, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului hepatic, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului mamar (de exemplu, caracterizat printr-o mutaţie in BRCA1 şi/sau BRCA2), care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului gastric, care prevăd administrarea (în mod opţional, în asociere cu pembrolizumab sau nivolumab) unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul imunodeficienţei umane (HIV), care prevăd administrarea la un subiect a unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, la subiecţi se administrează un agent terapeutic anti-virale, cum ar fi un inhibitor de protează, un inhibitor nucleozidic/nucleotidic de transcriptază inversă, un inhibitor nenucleozidic al transcriptazei inverse, un inhibitor de intrare, un inhibitor de fuziune sau un inhibitori de integrază.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul Bundibugyo (BDBV), virusul Sudan (SUDV), virusul Forest Tai (TAFV) şi/sau virusul Ebola la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau

de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect , cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral, cum ar fi unul sau mai mulţi anticorpi, care se leagă în mod specific la virusul BDBV, SUDV, TAFV sau Ebola sau un inhibitor nucleozidic al polimerazei ARN sau un vaccin.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul hepatitei A la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul hepatitei B la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul hepatitei C la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral, cum ar fi interferon şi/sau ribavirină.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul herpetic la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul stomatitei veziculare la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul herpes simplex I la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul HVA-6 la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul herpes simplex II la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu citomegalovirus (CMV) la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8

şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul Epstein Barr la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu adenovirus la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul gripal la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu flavivirus la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu ecovirus la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu rinovirus la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul Coxsackie la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu coronavirus la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul sincitial respirator la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul oreionului la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu,

4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu rotavirus la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul rujeolei la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul rubeolei la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu parvovirus la un subiect care conţine administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2 , de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul Vaccinia la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul T-limfotrop uman (HTLV) la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul Dengue la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu papilomavirus la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul molluscum la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu poliovirus la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3

sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul rabiei la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul John Cunningham (virusul JC) la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu virusul encefalitei arboviral la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic anti-viral.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu Chlamydia trachomatis la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, AB2, Ab3, AB4, AB5 , AB6, AB7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu bacterii *Ricketsia* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu micobacterii la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu stafilococi la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu streptococi la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu pneumococi la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2;de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu meningococi la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu gonococi la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu klebsiella la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Proteus* (de exemplu, *P. vulgaris, P. mirabilis,* sau *P. penneri*) la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectul i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Serratia* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu pseudomonas la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu Legionella la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Corynebacterium diphtheriae* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Salmonella* (de exemplu, Salmonella bongori sau Salmonella enterica) la un subiect care conţine administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu bacili la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un

subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Vibrio cholerae* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Clostridium tetani* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Clostridium botulinum* la un subiect care conţine administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii *cu Bacillus anthracis* la un subiect care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Yersinia pestis* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Leptospira* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Borrelia* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un antibiotic anti-bacterian.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Candida albicans* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic antifungic.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Candida krusei* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic antifungic.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Candida glabrata* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu,

4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic antifungic.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Candida tropicalis* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic antifungic.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Cryptococcus neoformans* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic antifungic.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Aspergillus fumigatus* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic antifungic.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Aspergillus niger* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic antifungic.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Mucorales Mucor* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic antifungic.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Mucorales Absidia* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic antifungic.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Mucorales Rhizopus* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic antifungic.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Sporothrix schenkii* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic antifungic.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Blastomyces dermatitidis* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic antifungic.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Paracoccidioides brasiliensis* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de

anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic antifungic.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Coccidioides immitis* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic antifungic.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Histoplasma capsulatum* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta. Opţional, subiectului i se administrează un agent terapeutic antifungic.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Entamoeba histolytica* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Balantidium coli* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Naegleria fowleri* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Acanthamoeba sp.* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2;de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Giardia Lambia* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Cryptosporidium sp.* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen , conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2;de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Pneumocystis carinii* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Plasmodium vivax* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Babesia microti* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu,

4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Trypanosoma brucei* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Trypanosoma cruzi* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Leishmania donovani* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Toxoplasma gondii* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Prezenta invenţie se referă la metode pentru tratarea sau prevenirea unei infecţii cu *Nippostrongylus brasiliensis* la un subiect, care prevăd administrarea unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) la un subiect, cum ar fi un om, care are nevoie de aceasta.

Un "subiect" este un mamifer, cum ar fi, de exemplu, un om, câine, pisică, cal, vacă, şoarece, şobolan, maimuţă (de exemplu, maimuţe cynomolgus, de exemplu, Macaca fascicularis sau Macaca mulatto) sau iepure.

In variante concrete de realizare anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpii umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau fragmentele de legare la antigen al acestuia, conform prezentei invenţii, care sunt dezvăluite în prezenta descriere (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) pot fi utilizate separat sau în asociere cu alţi agenţi terapeutici suplimentari şi/sau proceduri terapeutice pentru tratarea sau prevenirea oricărei boli, cum ar fi cancerul, de exemplu, cum este dezvăluit în prezenta descriere, la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament sau de prevenire. Compoziţiile sau kiturile, de exemplu, compoziţiile farmaceutice, care conţin un purtător farmaceutic acceptabil, cuprinzând astfel de anticorpi şi fragmente în asociere cu alţi agenţi terapeutici sunt de asemenea parte a prezentei invenţii.

In variante concrete de realizare anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpii umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau fragmentele acestora de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) pot fi utilizate in asociere cu un agent terapeutic anti-cancer sau cu medicamente imunomodulatoare, cum ar fi un inhibitor imunomodulator al receptorului, de exemplu, un anticorp sau un fragment al acestuia de legare la antigen, care în mod specific se leagă cu receptorul.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu unul sau mai mulţi dintre un inhibitor (de exemplu, un compus organic micromolecular sau un anticorp, sau un fragment al acestuia de legare la antigen), cum ar fi: inhibitorul mTOR (ţinta rapamicinei la mamifere), un agent citotoxic, un agent pe bază de platină, un inhibitor al BRAF, un inhibitor al CDK4/6, un inhibitor al EGFR, un inhibitor al VEGF, un stabilizator de microtubule, taxan, un inhibitor al CD20, un inhibitor al CD52, un inhibitor al CD30, un inhibitor al RANK (activator de receptor al factorului nuclear kappa-B), un inhibitor al RANKL (ligandul activatorului de receptor al factorului nuclear kappa-B), un inhibitor al ERK, un inhibitor al MAP kinazei, un inhibitor al AKT, un inhibitor al MEK, un inhibitor al PI3K, un inhibitor HER1, un inhibitor al HER2, un

inhibitor al HER3, un inhibitor al HER4, un inhibitor al Bc12, un inhibitor al CD22, un inhibitor al CD79b, un inhibitor al ErbB2, sau un inhibitor al farnesilproteintransferazei.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonişti) sau fragmentul acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu unul sau mai mulţi dintre: agenţi anti-PDL (de exemplu, pembrolizumab, nivolumab, CT-011), agenţi anti-PDL1, agenţi anti-CTLA4, agenţi anti-TIM3, agenţi anti-CS1, (de exemplu, elotuzumab), agenţi anti-KIR2DL1/2/3 (de exemplu, lirilumab), agenţi anti-CD27, agenţi anti-CD137 (de exemplu, urelumab), agenţi anti-GITR (de exemplu, TRX518), agenţi anti-PD-L1 (de exemplu, BMS-936559, MSB0010718C sau MPDL3280A), agenţi anti-PD-L2, agenţi anti-ILT1, agenţi anti-ILT2, agenţi anti-ILT3, agenţi anti-ILT4, agenţi anti-ILT5, agenţi anti-ILT6, agenţi anti-ILT7, agenţi anti-ILT8, agenţi anti-CD40, agenţi anti-OX40, agenţi anti-CD137, agenţi anti-KIR2DL1, agenţi anti-KIR2DL2/3, agenţi anti-KIR2DL4, agenţi anti-KIR2DL5A, agenţi anti-KIR2DL5B, agenţi anti-KIR3DL1, agenţi anti-KIR3DL2, agenţi anti-KIR3DL3, agenţi anti-NKG2A, agenţi anti-NKG2C, agenţi anti-NKG2E sau un inhibitor al substanţei organice micromoleculare a unor astfel de ţinte; IL-10, agenţi anti-IL10, agenţi anti-TSLP (limfoproietina stromală timică) sau IL-10 PEGilat.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei greutatea moleculară a fragmentului de polietilenglicol (PEG) pe o moleculă de IL-10 PEGilată constituie aproximativ 12000 daltoni sau aproximativ 20.000 daltoni. Intr-o variantă de realizare a invenţiei IL-10 PEGilat (de exemplu, IL-10 uman PEGilat) conţine una sau câteva molecule de polietilenglicol ataşată covalent printr-un agent de legare (de exemplu, C_{2-12} alchil, cum ar fi $-CH_2CH_2CH_2-$) la un singur reziduu de aminoacid dintr-o singură subunitate a IL-10, in care reziduul de aminoacid menţionat reprezintă o grupă amino alfa a reziduului de aminoacid N-terminal sau grupa amino epsilon a reziduului de lizină. Intr-o variantă de realizare a invenţiei IL-10 PEGilat reprezintă: $(PEG)_b$-L-NH-IL-10; în care b reprezintă 1-9 şi L este o fragmentul linker C_{2-12} alchil, legat covalent cu un atom de azot (N) al unui singur reziduu de aminoacid al IL-10. Intr-o variantă de realizare a invenţiei IL-10 al IL-10 PEGilat are formula: $[X--O(CH_2CH_2O)_n]_b$-L-NH-IL-10, in care X reprezintă H sau alchil C_{1-4} alchil; n este egal cu 20-2300; b este egal cu 1-9 şi L reprezintă fragmentul linker C_{1-11} alchil, care este ataşat covalent la azotul (N) al grupei amino alfa la capătul amino terminal al unei subunităţi de IL-10; cu condiţia, că atunci când b depăşeşte 1, cantitatea totală n nu depăşeşte 2300 (US 7,052,686).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul anti-IL-10 sau fragmentul acestuia de legare la antigen (de exemplu, un anticorp umanizat) cuprinde CDR menţionate în continuare:
CDR-L1: KTSQNIFENLA (SEQ ID NR: 465)
CDR-L2: NASPLQA (SEQ ID NR: 466)
CDR-L3 : HQYYSGYT (SEQ ID O: 467)
CDR-H1: GFTFSDYHMA (SEQ ID NR: 468)
CDR-H2: SI LDATYTYYRDSVRG (SEQ ID NO: 469)
CDR-H3: HRGFSVWLDY (SEQ ID NR: 470) (US 7,662,379).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul anti-TSLP sau fragmentul acestuia de legare la antigen (de exemplu, un anticorp umanizat) cuprinde CDR menţionate în continuare:
CDR-H1: GYiFTDYAMH (SEQ ID NR: 428);
CDR-H2: TFIPLLDTSDYNQNFK (SEQ ID NR: 429);
CDR-H3: MGVTHSYVMDA (SEQ ID NR: 430);
CDR-L1: RASQPisisvH (SEQ ID NR: 431);
CDR-L2: FASQSIS (SEQ ID NR: 432);
CDR-L3: QQTFSLPYT (SEQ ID NR: 433) (WO 2008/76321).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei, anticorpul anti-CD27 sau fragmentul acestuia de legare la antigen (de exemplu, un anticorp umanizat) cuprinde CDR menţionate în continuare:
CDR-H1: IKATYMH GFI (SEQ ID NR: 420);
CDR-H2: RIDPANGETKYDPKFQV (SEQ ID NR: 421);
CDR-H3: YAWYFDV (SEQ ID NR: 422);
CDR-L1: RASENi YSFLA (SEQ ID NR: 423);
CDR-L2: HAKTLAE (SEQ ID NR: 424);
CDR-L3: QHYYGSPLT (SEQ ID NR: 425) (WO 2012/04367).

Astfel, prezenta invenţie se referă la compoziţii, care conţin un anticorp anti-LAG3 sau fragmentul acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9), în

asociere cu pembrolizumab; precum şi la metode pentru tratarea sau prevenirea cancerului la un subiect, care prevăd administrarea la acest subiect a unei cantităţi eficiente de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen in asociere cu pembrolizumab (de exemplu, pembrolizumab în doză de 200 mg o dată la fiecare trei săptămâni). Opţional, administrarea se realizează subiectului, de asemenea, în asociere cu agent terapeutic suplimentar.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează în asociere cu un anticorp pembrolizumab, care conţine un lanţ greu de imunoglobulină (sau CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale acesteia), care conţine secvenţa de aminoacizi:
QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGG
TNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTT
VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 41);
şi un lanţ uşor de imunoglobulină (sau CDR-L1, CDR L2 şi CDR-L3 ale acesteia) care conţine secvenţa de aminoacizi:
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESG
VPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 42).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi), sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează în asociere cu un anticorp, care conţine un lanţ greu de imunoglobulină (sau CDR-H1, CDR-H2 şi CDR-H3 ale acesteia), care conţine secvenţa de aminoacizi:
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKR
YYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTK
GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 43);
şi un lanţ uşor de imunoglobulină (sau CDR-L1, CDR L2 şi CDR-L3 ale acesteia), care conţine secvenţa de aminoacizi:
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 44).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu unul sau mai mulţi dintre: acidul 13-cis-retinoic, 3- [5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil] -cuinolonă, 4 -hidroxitamoxifen, 5-deooxiuridină, 5'-deoxi-5-fluorouridină, 5-fluorouracil, 6-mecaptopurină, 7-hidroxistaurosporină, A-443654, abirateronacetat, abraxan, ABT-578, acolbifen, ADS-100380, aflibercept, ALT-110, altretamină, amifostină, aminoglutetimidă, amrubicină, amsacrină, anagrelidă, anastrozol, angiostatină, AP-23573, ARQ-197, arzoxifen, AS-252424, AS-605240, asparaginază, ATI3387, AT-9263, atrasentan, axitinib, AZD1152, vaccine pe bază de bacil Calmette-Guerin (BCG), betabulină, BC-210, besodutox, bevacizumab, BGJ398, bicalutamidă, Bio111, BIO140, BKM120, bleomicină, BMS-214662, BMS-247550, BMS-275291, BMS-310705, bortezimib, buserelină, busulfan, calcitriol, camptotecină, canertinib, capecitabină, carboplatină, carmustină, CC8490, CEA (vaccin recombinant vaccinia-antigen carcinoembrionar),

cediranib, CG-1521, CG-781, clamidocină, clorambucil, clortoxină, cilengitid, cimitidină, cisplatină, cladribină, clodronat, cobimetnib, COL-3, CP-724714, ciclofosfamidă, ciproteron, ciproteronacetat, citarabină, citozinarabinosidă, dabrafenib, dacarbazină, dacinostat, dactinomicină, dalotuzumb, danusertib, dasatanib, daunorubicină, decatanib, deguilin, denileukin, deoxicoformicină, depsipeptidă, diarilpropionitril, dietilstilbestrol, diftitox, DNE03, docetaxel, dovitinib, doxorubicină, droloxifen, edotecarin, edotreotid marcat cu itriu-90, edotreotid, EKB-569, EMD121974, encorafenib, endostatin, enzalutamid, enzastaurin, epirubicină, epitilon B, ERA-923, erbitux, erlotinib, estradiol, estramustină, etopozidă, everolimus, exemestan, ficlatuzumab, finasterid, flavopiridol, floxuridină, fludarabină, fludrocortizon, fluoximesteronă, flutamidă, regim FOLFOX, fulvestrant, galeteron, ganetespib, gefitinib, gemcitabină, gimatecan, glucopiranozillipidă A, goserelină, acetat de goserelină, gosipol, GSK461364, GSK690693, HMR-3339, hidroxiprogesteroncaproat, hidroxiuree, IC87114, idarubicină, idoxifenă, ifosfamidă, IM862, imatinib, IMC-1C11, imicuimod, INC280, INCB24360, INO1001, interferon, interleukină - 2, interleukină-12, ipilimumab, irinotecan, JNJ-16241199, ketoconazol, KRX-0402, lapatinib, lasofoxifen, LEE011, lectrozol, leucovorină, leuprolidă, acetat de leuprolidă, levamisol, paclitaxel înglobat în lipozom, lomustină, lonafarnib, lucanton, LY292223, LY292696 , LY293646, LY293684, LY294002, LY317615, LY3009120, marimastat, mecloretamină, medroxiprogesteronacetat, megestrolacetat, MEK162, melfalan, mercaptopurină, mesna, metotrexat, mitramicină, mitomicină, mitotan, mitoxantronă, suspensie de Mycobacterium obuense distruse prin încălzire, tozasertib, MLN8054, natitoclax, neovastat, neratinib, neuradiab, nilotinib, nilutimid, nolatrexed, NVP-BEZ235, oblimersen, octreotid, ofatumumab, oregovomab, ornatuzumab, orteronel, oxaliplatină, paclitaxel, palbociclib, pamidronat, panitumumab, pazopanib, PD0325901, PD184352, PEG-interferon, pemetrexed, pentostatină, perifosin, fenilalaninemustard, PI-103, pictilisib, PIK-75, pipendoxifen, PKI-166, plicamicină, poli-ICLC, porfimer, prednison, procarbazină, progestine legate cu proteina PSK a polizaharidului (livrat de Basidiomycete Coriolus versicolor), PLX8394, PX-866, R-763, raloxifen, raltitrexed, razoxină, ridaforolimus, rituximab, romidepsin, RTA744, rubitecan, scriptaid, Sdxl02, seliciclib, selumetinib, semaxanib, SF1126, sirolimus, SN36093, sorafenibav, spironolactonă, scualamină, SR13668, streptozocină, SU6668, acid suberoilanalidhidroxamic, sunitinib, estrogen sintetic, talampanel, talimogen laherparepvec, tamoxifen, temozolomidă, temsirolimus, teniposid, tesmilifen, testosteron, tetrandrină, TGX-221, talidomidă, 6-tioguanină, tiotepă, ticilimumab, tipifarnib, tivozanib, TKI-258, TLK286, TNFα (factorul de necroză tumorală alfa), topotecan, citrat de toremifen, trabedectină, trametinib, trastuzumab, tretinoin, tricostatină A, monohidrat de triciribinfosfat, triptorelin pamoat, TSE-424, uracilmustard, acid valproic, valrubicină, vandetanib, vatalanib, capcana de VEGF, vemurafenib, vinblastină, vincristină, vindesină, vinorelbin, vitaxin, vitespan, vorinostat, VX-745, vortmanin, Xr311, extract de Bacillus tuberculosis în apă fierbinte Z-100, zanolimumab, ZK186619, ZK-304709, ZM336372 sau ZSTK474.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei anticorpul anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, AB2, Ab3, AB4, AB5, AB6, AB7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu una sau cateva antiemetice incluzand, dar nelimitandu-se: casopitant (Glaxo SmithKline), netupitant (MGI-Helsinn) şi alţi antagonişti ai receptorului NK-1, palonosetron (comercializat ca Aloxi de la MGI Pharma), aprepitant (comercializat ca Emend de la Merck and Co.; Rahway, NJ), difenhidramină (comercializat ca Benadryl® de la Pfizer, New York, NY), hidroxizin (comercializat ca Atarax® de la Pfizer; New York, NY), metoclopramidă (comercializat ca Reglan® de la AH Robins Co; Richmond, VA), lorazepam (comercializat ca Ativan® de la Wyeth, Madison, NJ), alprazolam (comercializat ca Xanax de la Pfizer, New York, NY), haloperidol (comercializat ca Haldol® de la Ortho-McNeil, Raritan, NJ), droperidol (Inapsine®), dronabinol (comercializat ca Marinol® de la Solvay Pharmaceuticals, Inc.; Marietta, GA), dexametazonă (comercializat ca Decadron® de la Merck and Co.; Rahway, NJ), metilprednisolon (comercializat ca Medrol® de la Pfizer, New York, NY), proclorperazină (comercializat ca Compazine® de la Glaxosmithkline; Research Triangle Park, NC), granisetron (comercializat ca Kytril® de la Hoffmann-La Roche Inc.; Nutley, NJ), ondansetron (comercializat ca Zofiran® de catre Glaxosmithkline, Research Triangle Park, NC), dolasetron (comercializat ca Anzemet® de la Sanofi-Aventis, New York, NY), tropisetron (comercializat ca Navoban® de la Novartis, East Hanover, NJ).

Alte efecte adverse ale tratamentului cancerului includ deficit de hematii şi leucocite.

Astfel, intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau un fragment al acestuia de legare la

antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent care tratează sau previne o astfel de deficienţă, cum ar fi, de exemplu, filgrastim, PEG-filgrastim, eritropoietină, epoetină alfa sau darbepoetină alfa.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un vaccin. Intr-o variantă de realizare a invenţiei vaccinul este un vaccin anti-cancer, un vaccin de peptidă sau un vaccin ADN. De exemplu, intr-o variantă de realizare a invenţiei vaccinul reprezintă o celula tumorală (de exemplu, o celulă tumorală iradiată) sau celule dendritice (de exemplu, o celulă dendritică tratată cu o peptidă tumorală).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau fragmentul acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se administrează în asociere cu un regim terapeutic. Procedura terapeutică reprezintă una sau mai multe etape, realizate de către un medic sau de clinician in tratarea unui subiect, care are drept scop ameliorarea unui sau a mai multor simptome (de exemplu, de cancer şi/sau boli infecţioase) la subiectul tratat, fie prin inducerea regresiei, sau prin eliminarea acestor simptome sau prin inhibarea progresiei unui(unor) astfel de simptom(e), de exemplu, simptome de cancer, cum ar fi creşterea sau metastazarea tumorii, în orice stadiu măsurabil clinic.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un procedeu terapeutic reprezintă radioterapia anti-cancer. De exemplu, intr-o variantă de realizare a invenţiei radioterapia reprezintă terapia cu fascicul extern (EBT): o metodă de livrare a unor raze X de înaltă energie în regiunea tumorii. Fasciculul este generat în afara pacientului (de exemplu, cu un accelerator liniar) şi este orientat in regiunea tumorii. Aceste raze X pot distruge celulele canceroase şi o planificare minuţioasă a tratamentului permite de a menţine ţesuturile adiacente normale. In interiorul corpului pacientului nu sunt plasate surse radioactive. Intr-o variantă de realizare a invenţiei radioterapia reprezintă terapie cu fascicul de protoni: un tip de terapie conformală, cu care se bombardează ţesutul bolnav cu protoni in loc de raze X. Intr-o variantă de realizare a invenţiei radioterapia reprezintă o radioterapie conformală cu fascicul extern: un procedeu în care se utilizează o tehnologie avansată pentru a adapta radioterapia la structurile organismului unui individ.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei radioterapia reprezintă brahiterapie: plasarea temporară a materialelor radioactive în interiorul corpului, folosită de obicei pentru a asigura o doză suplimentară de radiaţii în această zonă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei intervenţia chirurgicală, realizată în asociere cu un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau fragmentul acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) reprezintă o tumorectomie chirurgicală.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor de mTOR (ţinta rapamicinei la mamifere).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent citotoxic.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent pe bază de platină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi),

conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor EGFR.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al VEGF.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, AB2, Ab3, AB4, AB5, AB6, AB7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un stabilizator al microtubulilor.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor CD20 taxan.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor CD52.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi) conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor CD30.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, AB2, Ab3, AB4, AB5, AB6, AB7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al RANK (activatorul receptorului factorului nuclear kappa-B).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al RANKL (ligandul activatorului receptorului factorului nuclear kappa-B).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al BRAF, de exemplu, pentru tratamentul melanomului.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al CDK4/6, de exemplu, pentru tratamentul melanomului.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al ERK.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al MAP kinazei.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, AB2, Ab3, AB4, AB5, AB6, AB7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al AKT.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, AB2,

Ab3, AB4, AB5, AB6, AB7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al MEK, de exemplu, pentru tratamentul melanomului.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al PI3K.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al HER1.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al HER2.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al HER3.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, AB2, Ab3, AB4, AB5, AB6, AB7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al HER4.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al Bcl-2.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al CD22.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al CD79b.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al ErbB2.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un inhibitor al farnesilproteintransferazei.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-PD1.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu nivolumab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu CT-01 1.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-PDL1.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu agent anti-CTLA4.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-TIM3.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-CS 1.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu elotuzumab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-KIR2DL1/2/3.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu lirilumab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un anticorp anti-CD137 sau fragment al acestuia de legare la antigen, de exemplu, un anticorp agonist anti-CD137 sau un fragment.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu urelumab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-GITR.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu TRX518.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-PD-L1.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu BMS-936559.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu MSB0010718C.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu MPDL3280A.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-PD-L2.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-ILT1.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-ILT2.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-ILT3.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-ILT4

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-ILT5.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-ILT6.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-ILT7.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-ILT8.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-CD40.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-OX40.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-CD137.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-KIR2DL1.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpi antagonişti umanizaţi), conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-KIR2DL2 / 3.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la

antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-KIR2DL4.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-KIR2DL5A.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-KIR2DL5B.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-KIR3DL1.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-KIR3DL2.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-KIR3DL3.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-NKG2A.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu anti-NKG2C.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-NKG2E.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu IL-10.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-IL10.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un agent anti-TSLP (limfopoietină stromală timică).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu,

Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu IL-10 PEGilat. Intr-o variantă de realizare a invenţiei IL-10 PEGilat se administrează la un subiect într-o doză de până la 20 micrograme/kg (de exemplu, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 sau 20 micrograme/kg). De exemplu, până la 20 micrograme/kg zilnic, de exemplu, timp de până la patru (de exemplu, 1, 2, 3 sau 4) cicluri de câte 28 de zile, de exemplu, 20 micrograme/kg/zi timp de patru cicluri de cate 28 de zile.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu acid 13-cis-retinoic.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetl)-indolil]-cuinolonă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu 4-hidroxitamoxifen.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu 5-deoxiuridină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează în asociere cu 5'-deoxi-5-fluoruridină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu 5-fluoruracil.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu 6-mecaptopurină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu 7-hidroxistaurosporină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu A-443654.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu abirateronacetat.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu abraxan.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la

antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ABT-578.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu acolbifen.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ADS-100380.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ALT- 110.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu altretamină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu amifostin.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu aminoglutetimid.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu amrubicină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu amsacrină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu anagrelidă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu anastrozol.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu angiostatină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu AP -23573.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ARQ-197.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu arzoxifen.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu AS-252424.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu AS-605240.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu asparaginază.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu AT-9263.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu atrasentan.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu axitinib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu AZD1152.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu vaccinul pe bază de Bacillus Calmette-Guerin (BCG).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu batabulin.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu BC-210.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu besodutox.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu bevacizumab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu bicalutamidă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu Bio111.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la

antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu BIO140.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu bleomicină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu BMS-214662.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu BMS-247550.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu BMS-275291.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu BMS-310705.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu bortezimib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu buserelin.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu busulfan.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu calcitriol.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu camptotecină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu canertinib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu capecitabină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu carboplatină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu carmustină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu CC8490.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu CEA (vaccin recombinant de vaccinia - antigen carcinoembrionar).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu cediranib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu CG-1521.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu CG-781.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu clamidocină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu clorambucil.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu clortoxină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu cilengitid.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu cimitidină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9), este în asociere cu cisplatină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu cladribină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu clodronat.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu COL-3.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la

antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu CP-724714.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ciclofosfamidă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ciproteron.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ciproteronacetat.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu citarabină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu citozinarabinozidă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu dacarbazină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu dacinostat.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu dactinomicină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu dalotuzumab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu danusertib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu dasatanib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu daunorubicină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu decatanib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la

antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu deguelin.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu denileukin.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu deoxicoformicină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu depsipeptidă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu diarilpropionitril.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu dietilstilbestrol.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu dftitox.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu docetaxel.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu dovitinib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu doxorubicină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu droloxifen.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu edotecarin.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu edotreotid marcat cu itriu-90.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu edotreotid.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la

antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu EKB-569.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu EMD121974.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu endostatină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu enzalutamidă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu enzastaurină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu epirubicină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu epitilon B.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ERA-923.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu cetuximab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu erlotinib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu estradiol.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu estramustin.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu etoposid.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu everolimus.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu exemestan.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ficlatuzumab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu finasterid.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu flavopiridol.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu floxuridină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu fludarabină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu fludrocortizon.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu fluoximesteron.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu flutamidă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu regimul FOLFOX.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu fulvestrant.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu galeteron.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu gefitinib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu gemcitabină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu gimatecan.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la

antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu glicopiranozillipidă A.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu goserelină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu acetat de goserelină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu gossipol.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu GSK461364.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu GSK690693.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu HMR-3339.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu hidroxiprogesteroncaproat.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu hidroxiuree.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu IC87114.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu idarubicină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu idoxifen.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ifosfamidă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu IM862.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la

antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu imatinib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu imicuimod.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu IMC-1C11.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu INCB24360.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu INO 1001.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu interferon.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu interleukină-2 (IL-2).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu interleukină-12 (IL-12).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ipilimumab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu irinotecan.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu JNJ- 16241199.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ketoconazol.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu KRX-0402.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu lapatinib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la

antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu lasofoxifen.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu lectrozol.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu leucovorin.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu leuprolidă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu acetat de leuprolidă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu levamisol.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu paclitaxel inclus in lipozomi.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu lomustin.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu lonafarnib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu lucanton.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu LY292223.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu LY292696.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu LY293646.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu LY293684.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la

antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu LY294002.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu LY317615.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu marimastat.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu mecloretamină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu medroxiprogesteronacetat.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu magestrolacetat.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu melfalan.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu mercaptopurină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu mesna.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu metotrexat.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu mitramicină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu mitomicină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu mitotan.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu mitoxantron.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la

antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu tozasertib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu o suspensie de Mycobacterium obuense, ucise prin încălzire.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu MLN8054.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu neovastat.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu neratinib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu neuradiab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu nilotinib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu nilutimid.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu nolatrex.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu NVP-BEZ235.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu oblimersen.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu octreotid.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ofatumumab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu oregovomab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu orteronel.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu oxaliplatină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu paclitaxel.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu palbociclib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu pamidronat.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu panitumumab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu pazopanib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu PD0325901.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu PD184352.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu PEG-interferon.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu pemetrexed.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu pentostatină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu perifosin.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) este în asociere cu fenilalaninmustard.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu PI-103.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la

antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu pictilisib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu PIK-75.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu pipendoxifen.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu PKI-166.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu plicamicină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu poli-ICLC.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu porfimer.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu prednison.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu procarbazină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu progestine.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu proteină PSK legată la o polizaharidă (derivată din Basidiomycete coriolus versicolor).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu PX-866.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu R-763.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu raloxifen.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu raltitrexed.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu razoxină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ridaforolimus.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu rituximab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu romidepsină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu RTA744.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu rubitecan.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu scriptaid.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu Sdx102.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu seliciclib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu selumetinib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu semaxanib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu SF1126.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu sirolimus.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu SN36093.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la

antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu sorafenib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu spironolactonă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu scualamină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu SR13668.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu streptozocină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu SU6668.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu acid suberoilanilidhidroxamic.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu sunitinib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un estrogen sintetic.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu talampanel.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu talimogen laherparepvec.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu tamoxifen.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu temozolomidă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu temsirolimus.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la

antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu tenipozid.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu tesmilifen.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu testosteron.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu tetrandrin.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu TGX-221.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu talidomidă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu 6-tioguanină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu tiotepa.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ticilimumab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu tipifarnib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu tivozanib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu TKI-258.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu TLK286.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu topotecan.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu citrat de toremifen.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu trabectedin.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu trastuzumab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu tretinoină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu tricostatină A.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu monohidrat de triciribinfosfat.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu pamoat de triptorelină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9), este în asociere cu TSE-424.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu factorul de necroză tumorală alfa (TNFa).

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu uracilmustard.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu acid valproic.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu valrubicină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu vandetanib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu vatalanib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu,

Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu o capcană VEGF.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu vinblastină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu vincristină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu vindezină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu vinorelbin.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu vitaxin.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu vitespan.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu vorinostat.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu VX-745.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu vortmanin.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu Xr311.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu zanolimumab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu extract de *Bacillus tuberculosis* în apă fierbinte Z-100.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ZK186619.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ZK-304709.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ZM336372.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ZSTK474.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu casopitant.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu netupitant.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu un antagonist al receptorului NK-1.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu palonosetron.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu aprepitant.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu difenhidramină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu hidroxizină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu metoclopramidă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu lorazepam.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu alprazolam.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu haloperidol.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu droperidol.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu dronabinol.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu dexametazonă.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu metilprednisolon.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu proclorperazină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu granisetron.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ondansetron.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu dolasetron.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu tropisetron.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu filgrastim.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu PEG-filgrastim.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu eritropoietină.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu epoetină alfa.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu darbepoetină alfa.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu dabrafenib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu trametinib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu vemurafenib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu cobimetnib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu LY3009120.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu DNE03.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ATI13387.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ganetespib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu encorafenib.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu MEK162.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu BKM120.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu LEE011.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu BGJ398.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu INC280.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu PLX8394.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la

antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu ornatuzumab.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu natitoclax.

Intr-o variantă de realizare a invenţiei un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, un anticorp umanizat, cum ar fi un anticorp umanizat antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2; de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se utilizează in asociere cu aflibercept.

Termenul "în asociere cu" indică că componentele, care reprezintă un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonişti) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9), împreună cu un alt agent, cum ar fi pembrolizumab sau nivolumab, pot fi formulate intr-o compoziţie unică, de exemplu, pentru administrare simultană, sau pot formulate separat în două sau mai multe compoziţii (de exemplu, intr-un kit). Fiecare component poate fi administrat la un subiect intr-un moment de timp, diferit de momentul de timp de administrare a celuilalt component; de exemplu, fiecare administrare se poate efectua nesimultan (de exemplu, separat sau succesiv) la intervale de timp în această perioadă de timp. Mai mult decat atat, unele componente pot fi administrate la un subiect prin aceeaşi sau prin căi diferite (de exemplu, în care un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonişti) sau un fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2 , de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9 se administrează parenteral şi paclitaxel se administrează pe cale orală).

Teste şi utilizări experimentale şi diagnostice

Prezenta invenţie se referă la orice metodă de formare a unui complex între un anticorp anti-LAG3 sau fragmentul acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, şi LAG3 (de exemplu, LAG3 umană sau de la maimuţa cynomolgus), care prevede contactarea polipeptidei LAG3 cu anticorpul anti-LAG3 sau fragmentul în condiţii adecvate pentru legarea şi formarea complexului.

Anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentele acestora de legare la antigen, dezvăluite în prezenta descriere, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, AB2, Ab3, AB4, AB5, AB6 , AB7, Ab8 şi/sau Ab9) pot fi utilizaţi ca agenţi pentru purificarea de afinitate. In acest proces anticorpii anti-LAG3 şi fragmentele acestora de legare la antigen sunt imobilizaţi pe o fază solidă, cum ar fi Sephadex, sticlă sau răşină de agaroză sau hârtie de filtru, utilizând metode bine cunoscute în domeniu. Anticorpul sau fragmentul imobilizat este pus în contact cu o probă cu conţinut de proteina LAG3 (sau un fragment al acesteia), care urmează să fie purificată, şi după aceea, suportul este spălat cu un solvent adecvat, care îndepărtează practic tot materialul din probă, cu excepţia proteinei LAG3, care este legat cu anticorpul sau fragmentul imobilizat. In final, suportul este spălat cu un solvent, care elueaza LAG3 legat (de exemplu, proteina A). Astfel de anticorpi şi fragmente imobilizate sunt parte din prezenta invenţie.

Prezenta invenţie se referă la metode de utilizare a anticorpilor anti-LAG3 şi fragmentelor acestora de legare la antigen, conform prezentei invenţii, pentru determinarea gradului de activare a celulelor T, care un anumit subiect o are sau ar putea avea în prezenţa anticorpului sau fragmentului. De exemplu, variantele de realizare ale invenţiei includ metode, care prevăd: (i) contactarea celulelor T (de exemplu, CD4 + celulele T) de la un subiect cu superantigen (de exemplu, unul sau mai mulţi dintre superantigenul stafilococic, cum ar fi SEA, SEB (enterotoxină B *Staphylococcus*), SEC2, SEC3, SED, SEH şi/sau TSST, şi/sau unul sau mai mulţi dintre superantigenul de streptococi, cum ar fi SPE-A, SPE-C, SPE-H şi/sau SMEZ-2), de exemplu, intr-o concentraţie de 500 pg/ml sau mai mare, cum ar fi de aproximativ 10 ng/ml sau 100 ng/ml, in prezenţa anticorpului anti-LAG3 sau fragmentului (opţional, celulele T sunt preincubate cu superantigenul (de exemplu, SEB) şi anticorpul sau fragmentul timp de aproximativ 48 sau 72 de ore) şi (ii) determinarea nivelului producţiei de citokine (de exemplu, TNF-alfa, GM-CSF, IFN-gamma şi/sau IL-2) de celulele T menţionate; care demonstrează producţie de citokine, în care nivelul de producţie a citokinei (citokinelor) indică nivelul de activare a celulelor T în prezenţa anticorpului sau fragmentului. Subiecţii care au celule T, care prezintă producţie de citokine (de exemplu, niveluri ridicate de producţie a citokinelor, cum ar fi creşterea lor dependentă de anticorpul anti-LAG3) in prezenţa superantigenului sau anticorpului, sunt consideraţi a fi cei mai

buni candidaţi pentru primirea anticorpului şi fragmentului drept terapie, de exemplu, pentru tratarea cancerului sau infecţiei. Intr-o variantă de realizare a invenţiei aceşti cei mai buni candidaţi sunt selectaţi pentru administrarea anticorpului sau fragmentului. Intr-o variantă de realizare a invenţiei acestor candidaţi mai buni se administrează o cantitate eficientă de anticorp sau de fragment. Intr-o variantă de realizare a invenţiei metoda include etapa de izolare a celulelor T din sangele subiectului. Intr-o variantă de realizare a invenţiei celulele T sunt puse în contact cu anticorpul anti-LAG3 sau fragmentul acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, şi pembrolizumab.

În plus, sunt prevăzuţi antigeni pentru generarea de anticorpi secundari, care sunt utili, de exemplu, pentru efectuarea de analize Western blot şi alte imunoteste, dezvăluite în prezenta descriere. În particular, sunt dezvăluite polipeptidele, care conţin regiunile variabile şi/sau secvenţele CDR ale unui anticorp anti-LAG3 sau fragment, dezvăluite în prezenta descriere, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) şi care pot fi utilizate pentru a genera anticorpi anti-idiotipici pentru utilizare in detectarea specifică a prezenţei anticorpului, de exemplu, într-un context terapeutic.

Prezenta invenţie se referă la metode ELISA celulare cu utilizarea anticorpii anti-LAG3 şi fragmentelor acestora de legare la antigen, conform prezentei invenţii. Intr-o variantă de realizare a invenţiei metoda prevede etapele: (i) contactarea celulelor (de exemplu, celulelor sau ţesuturilor prelevate dintr-o tumoare, de exemplu, care includ limfocite, suspectate de a exprima LAG3), imobilizate pe o suprafaţă solidă (de exemplu, pe o microplacă), care urmează să fie testate pentru prezenţa LAG3, cu un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (ii) spălarea opţională a amestecului pentru a îndepărta anticorpul anti-LAG3 sau fragmentul nelegat, (iii) aducerea in contact a anticorpului anti-LAG3 sau fragmentului cu un anticorp secundar marcat sau fragmentului acestuia de legare la antigen, care se leagă la anticorpul anti-LAG3 sau la fragment, (iv) spălarea opţională a complexului pentru a îndepărta anticorpii sau fragmentele nelegate şi (v) detectarea prezenţei marcajului pe anticorpul secundar sau pe fragment; în care detectarea marcajului indică că celulele conţin LAG3. De exemplu, prezenta invenţie se referă la astfel de metode ELISA celulare pentru identificarea celulelor LAG3 + într-o probă de tumoare.

Prezenta invenţie se referă la testele ELISA (analiza imunoenzimică în fază solidă), care includ utilizarea unui anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau a unui fragment al acestuia de legare la antigen, dezvăluit în prezenta descriere, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9).

De exemplu, o astfel de metodă cuprinde următoarele etape:

(a) acoperirea substratului (de exemplu, suprafeţei unui godeu al plăcii de microtitrare, de exemplu, a unei placă de plastic) cu anticorpi anti-LAG3 (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonişti) sau cu un fragment al acestuia de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9);

(b) aplicarea probei, care urmează să fie testată pentru prezenţa LAG3, pe substrat (de exemplu, celule prelevate dintr-o tumoare, de exemplu, care includ limfocite suspectate de exprimare a LAG3);

(c) spălarea plăcii pentru îndepărtarea materialului nelegat din probă;

(d) aplicarea anticorpilor marcaţi cu un marcaj detectabil (de exemplu, anticorpilor legaţi cu enzima), care sunt, de asemenea, specifici pentru antigenul LAG3;

(e) spălarea substratului pentru eliminarea anticorpilor marcaţi nelegaţi;

(f) in cazul, in care anticorpii marcaţi sunt legaţi cu enzima, aplicarea unui reagent chimic, care este transformat de enzimă într-un semnal fluorescent; şi

(G) detectarea prezenţei anticorpului marcat.

Detectarea marcajului, legat cu substratul, indică prezenţa proteinei LAG3. Metodele ELISA, de asemenea, pot fi utilizate pentru identificarea celulelor LAG3 + celule in proba de tumoare.

Intr-o altă variantă de realizare anticorpul marcat sau fragmentul acestuia de legare la antigen este marcat cu peroxidază, care reacţionează cu ABTS (de exemplu, 2,2'-azino-bis (acid 3-etilbenztiazolin-6-sulfonic)) sau 3,3', 5,5'-tetrametilbenzidină, producându-se o schimbare de culoare, care este detectabilă. In mod alternativ, anticorpul sau fragmentul marcat se marchează cu un radioizotop detectabil (de exemplu, ^{3}H) , care poate fi detectat cu un contor de scintilaţie în prezenţa unui scintilant.

Anticorpul anti-LAG3 (de exemplu, anticorpii umanizaţi, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonişti) sau fragmentul acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) pot fi utilizaţi în Western-blot sau in imunoblotingul proteinelor. O astfel de procedură este parte din prezenta invenţie şi include, de exemplu:

(1) oferirea unei membrane sau unui alt substrat solid, care conţine o probă, care urmează a fi testată pentru prezenţa LAG3, de exemplu, incluzând opţional etapa de transferare a proteinelor din probă, care urmează a fi testate pentru prezenţa LAG3 (de exemplu, după separarea electroforetică a proteinelor din probă prin PAGE sau SDS-PAGE) pe o membrană sau pe un alt substrat solid, folosind o metodă cunoscută în domeniu (de exemplu, blotting semiuscat sau blotting în cameră); şi contactarea membranei sau unui alt substrat solid, care urmează a fi testate pentru prezenţa LAG3 sau fragmentului acestuia legat cu un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii.

O astfel de membrană poate avea forma, de exemplu, a unei membrane pe bază de nitroceluloză sau de vinil (de exemplu, fluorură de viniliden (PVDF)), pe care au fost transferate proteinele, care urmează a fi testate pentru prezenţa LAG3 într-un gel nedenaturant PAGE (electroforeză în gel de poliacrilamidă) sau SDS-PAGE (electroforeză în gel de poliacrilamidă cu dodecil sulfat de sodiu) (de exemplu, după separarea electroforetică în gel). Inainte de a face contactul membranei cu anticorpul anti-LAG3 sau cu fragmentul, membrana este opţional blocată, de exemplu, cu lapte praf degresat sau altele asemenea, pentru a lega sectoarelor nespecifice de legare a proteinei pe membrană.

(2) spălarea membranei una sau de mai multe ori pentru a îndepărta anticorpul anti-LAG3 sau fragmentul nelegat şi a altor substanţe nelegate şi

(3) detectarea anticorpului anti-LAG3 sau fragmentului legat.

Detectarea anticorpului sau fragmentului legat indică, că proteina LAG3 este prezentă pe membrană sau substrat şi în probă. Detectarea anticorpului sau fragmentului legat poate fi realizată prin legarea anticorpului sau fragmentului cu un anticorp secundar (un anticorp anti-imunoglobulină), care este marcat cu marcaj detectabil, şi apoi detectarea prezenţei marcajului anticorpului secundar.

Anticorpii anti-LAG3 (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmentele acestuia de legare la antigen, dezvăluite în prezenta descriere, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) poate fi, de asemenea, utilizaţi pentru imunohistochimie. O astfel de metodă este parte a prezentei invenţii şi cuprinde, de exemplu,

(1) punerea în contact a ţesuturilor, care conţin TIL şi celulele tumorale (de exemplu, de melanom), care urmează a fi testate pentru prezenţa proteinei LAG3, cu un anticorp anti-LAG3 sau fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţiei; şi

(2) detectarea anticorpului sau a fragmentului pe sau in TIL.

În cazul, în care anticorpul sau fragmentul înseşi este marcat detectabil, ei pot fi detectaţi in mod direct. In mod alternativ anticorpul sau fragmentul poate fi legat cu un anticorp secundar marcat detectabil, iar apoi de detectat marcajul.

Anumiţi anticorpi anti-LAG3 şi fragmente ale acestora de legare la antigen, dezvăluiţi în prezenta descriere, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) pot fi, de asemenea, utilizaţi pentru vizualizarea tumorii in vivo. O astfel de metodă poate include injectarea unui anticorp anti-LAG3 sau unui fragment al acestuia de legare la antigen marcat detectabil, de exemplu, radiomarcat (aşa cum se dezvăluie în prezenta descriere) în corpul unui pacient, care urmează să fie examinat pentru prezenţa unei tumori asociate cu expresia LAG3 (de exemplu, care exprimă LAG3, de exemplu, pe limfocitele care infiltrează tumoarea (TIL)), urmată de vizualizare, de exemplu, vizualizarea nucleară, a organismului pacientului pentru detectarea prezenţei anticorpului sau fragmentului marcat, de exemplu, în regiunile cu o concentraţie înaltă de anticorp sau de fragment, care sunt legate sau asociate cu tumoarea. Detectarea locilor indică prezenţa LAG3$^+$ TIL in tumoare.

Tehnicile imagistice includ imagistica SPECT (tomografie computerizata cu emisie de foton unic) sau imagistica PET (tomografie cu emisie de pozitroni). Marcajele includ, de exemplu, iod-123 (^{123}I) şi techneţiu-99m (^{99m}Tc), de exemplu, în combinaţie cu imagistica SPECT sau ^{11}C, ^{13}N, ^{15}0 sau ^{18}F, de exemplu, împreună cu imagistica PET sau indiu 111 (Gordon et al. International Rev. Neurobiol., no 67, 2005, p. 385-440).

Prezenta invenţie se referă la o metodă de determinare la un subiect a sensibilităţii tumorii la tratamentul cu un anticorp anti-LAG3 sau cu un fragment al acestuia de legare la antigen,

conform prezentei invenţii, care prevede determinarea expresiei LAG3 în sau pe limfocitele care infiltrează tumoarea (TIL) şi, în cazul în care se identifică expresia menţionată, se determină sensibilitatea tumorii la un astfel de tratament. Expresia LAG3 cu TIL poate fi determinată folosind oricare dintre metodele prezentate aici, de exemplu, ELISA sau imagistica in vivo. Intr-o variantă de realizare a invenţiei metoda include etapa de obţinere a unei probe de ţesut tumoral menţionat inainte de a efectua determinarea expresiei LAG3. De exemplu, intr-o variantă de realizare a invenţiei proba este obţinută pe cale chirurgicală, de exemplu, prin biopsie, de exemplu, puncţie biopsică sau tumorectomie parţială. Intr-o variantă de realizare a invenţiei expresia LAG3 este determinată prin contactarea TIL cu anticorpul sau fragmentul şi detectarea prezenţei anticorpului sau a fragmentului legat cu ţesutul tumoral sau fragmentul ei.

Compoziţii farmaceutice şi administrare

Pentru a prepara compoziţii farmaceutice sau sterile de anticorpi anti-LAG3 (de exemplu, anticorpi umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) şi fragmente ale acestora de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9), anticorpul sau fragmentul acestuia de legare la antigen se amestecă cu un purtător sau excipient farmaceutic acceptabil. Remington's Pharmaceutical Sciences и U.S. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984). Asemenea compoziţii sunt parte din prezenta invenţie.

Volumul prezentei invenţii include compoziţii desicate, de exemplu, liofilizate, cu conţinut de anticorp anti-LAG3 sau de fragment al acestuia de legare la antigen sau o compoziţie farmaceutică a acestuia, care include un purtător farmaceutic acceptabil, dar în esenţă lipsită de apă.

Formulările de agenţi terapeutici şi de diagnostic pot fi preparate prin amestecare cu pulbere, suspensii, soluţii apoase liofilizate (Hardman, et al. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, NY, 2001; Gennaro (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY, 2000; Avis, et al. (eds.) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY, 1993; Lieberman, et al. (eds.) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY, 1990; Lieberman, et al. (eds.) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY, 1990; Weiner and Kotkoskie. Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 2000).

Prezenta invenţie se referă la orice formulare farmaceutică, care cuprinde un anticorp anti-LAG3 sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, şi $P0_4^{2-}$, de exemplu, fosfat de sodiu sau fosfat de potasiu (de exemplu, aproximativ 10 mM), NaCI (de exemplu, aproximativ 7,5 mM) şi zaharoză (de exemplu, aproximativ 3%), de exemplu, avand un pH de aproximativ 7,4 sau de aproximativ 7,3; sau NaOAc (de exemplu, aproximativ 20 mM) şi zaharoză (aproximativ 7 sau aproximativ 9%), de exemplu, avand un pH de aproximativ 5,0.

Toxicitatea şi eficacitatea terapeutică a compoziţiilor de anticorpi sau fragmente, administrate separat sau în combinaţie cu un alt agent terapeutic poate fi determinată prin metode farmaceutice standard in culturi celulare sau pe animale experimentale, de exemplu, pentru determinarea LD_{50} (doza letală pentru 50% din populaţie) şi ED_{50} (doza eficientă la 50% din populaţie). Raportul dozelor intre efectele toxice şi terapeutice reprezintă indicele terapeutic (LD_{50}/ED_{50}). In aspectele concrete sunt dezirabili anticorpii, care demonstrează indici terapeutici înalţi. Datele, obţinute din aceste teste cu culturi celulare şi în studii pe animale, pot fi utilizate in formularea intervalului de dozare pentru utilizare la om. Dozarea acestor compuşi se află, de preferinţă, în intervalul de concentraţii circulante, care includ ED_{50} cu toxicitate redusă sau fără toxicitate. Doza poate varia in acest interval in funcţie de forma de dozare utilizată şi calea de administrare.

În următoarea variantă de realizare un agent terapeutic suplimentar, care se administrează unui subiect in asociere cu un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, dezvăluiţi în prezenta descriere, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) se administrează subiectul în conformitate cu Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare, 57th edition (November 1, 2002)).

Modul de administrare poate varia. Căile de administrare includ administrarea orală, rectală, transmucozală, intestinală, parenterală; intramusculară, subcutanată, intradermică, intramedulară, intratecală, intraventriculară directă, intravenoasă, intraperitoneală, intranazală, intraoculară, prin inhalare, insuflare, topică, cutanată, transdermică sau intraarterială.

Prezenta invenţie se referă la metode de administrare a unui anticorp anti-LAG3 sau a fragmentului acestuia de legare la antigen, care prevăd introducerea anticorpului sau fragmentului in organismul unui subiect. De exemplu, metoda prevede perforarea corpului subiectului cu un ac de seringă şi injectarea anticorpului sau fragmentului in organismul subiectului, de exemplu, in venă, arteră, tumoare, ţesutul muscular sau în ţesutul subcutanat al subiectului.

Prezenta invenţie se referă la un recipient (de exemplu, un flacon din plastic sau de sticlă, de exemplu, cu un capac sau cu o coloană cromatografică, cu ace cave sau cu cilindru de seringă), care conţine oricare dintre anticorpii sau fragmentele de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9), polipeptide sau polinucleotide, descrise aici, sau o compoziţie farmaceutică a acestora, care conţine un purtător farmaceutic acceptabil.

Prezenta invenţie se referă, de asemenea, la un dispozitiv de injectare care conţine oricare dintre anticorpii sau fragmentele de legare la antigen, polipeptidele sau polinucleotidele, dezvăluite în prezenta descriere, sau compoziţia farmaceutică a acestora. Dispozitivul de injectare reprezintă un dispozitiv, care introduce o substanţă în organismul unui pacient pe cale parenterală, de exemplu, intramusculară, subcutanată sau intravenoasă. De exemplu, un dispozitiv de injectare poate fi o seringă (de exemplu, pre-umplută cu compoziţia farmaceutică, cum ar fi un auto-injector), care, de exemplu, include un cilindru sau unui butoiaş cu conţinut de lichid, care urmează să fie injectat (de exemplu, conţinând anticorpul sau fragmentul sau o compoziţie farmaceutică a acestora), un ac pentru perforarea pielii şi/sau vaselor sangvine pentru injectarea lichidului; şi un piston pentru împingerea lichidului din cilindru şi prin cavitatea acului. Intr-o variantă de realizare a prezentei invenţii dispozitivul de injectare include un anticorp sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, sau o compoziţie farmaceutică a acestora intr-o canulă sau într-un troacar/ac, care poate fi cuplat cu un tub, care poate fi unit cu o pungă sau un rezervor cu conţinut de lichid (de exemplu, soluţie fiziologică sau soluţie Ringer lactat, conţinând NaCl, lactat de sodiu, KCl, $CaCl_2$ şi, opţional, inclusiv glucoză), care se introduce în organismul pacientului prin canulă sau trocar/ac. Anticorpul sau fragmentul sau o compoziţie farmaceutică a acestuia poate, într-o variantă de realizare a invenţiei, să fie introduse în dispozitiv după introducerea trocarului şi canulei în vena unui subiect şi îndepărtarea trocarului din canula inserată. Dispozitivul i/v poate, de exemplu, să fie introdus într-o venă periferică (de exemplu, în mână sau braţ); vena cavă superioară sau vena cavă inferioară, sau în atriul drept al inimii (de exemplu, administrarea i/v centrală); sau în vena subclavie, vena carotidă internă sau vena femurală şi, de exemplu, poate fi deplasat în direcţia cordului până când ajunge în vena cavă superioară sau atriul drept (de exemplu, linia venoasă centrală). Într-o variantă de realizare a invenţiei dispozitivul de injectare este un auto-injector; o seringă fără ac sau o pompă de perfuzie externă. Intr-o seringă fără ac se utilizează un jet îngust de înaltă presiune de lichid, care penetrează epiderma pentru a introduce anticorpul sau fragmentul sau o compoziţie farmaceutică a acestora în organismul pacientului. Pompele de perfuzie externe reprezintă dispozitive medicale, care livrează anticorpul sau fragmentul sau o compoziţie farmaceutică a acestora în organismul unui pacient în cantităţi controlate. Pompele de perfuzie externe pot fi acţionate electric sau mecanic. Diferite pompe funcţionează în moduri diferite, de exemplu, o pompă seringă menţine lichidul în rezervorul seringii şi pistonul mobil controlează livrarea lichidului, o pompă de elastomer menţine lichidul într-un rezervor balon elastic, şi presiunea pereţilor elastici ai balonului asigură livrarea lichidului. Intr-o pompă peristaltică un set de role asigură strângerea pe lungimea tubului flexibil, împingând lichidul înainte. Intr-o pompă multi-canal lichidele pot fi livrate din multiple rezervoare cu viteze diferite.

Compoziţiile farmaceutice, dezvăluite în prezenta descriere, pot fi, de asemenea, administrate utilizând un dispozitiv fără ac pentru injecţii subcutanate (US 6620135; US 6096002; US 5399163; US 5383851; US 5312335; US 5064413; US 4941880; US 4790824; US 4596556). Asemenea dispozitive fără ac cu conţinut de compoziţie farmaceutică sunt, de asemenea, parte a prezentei invenţii. Compoziţiile farmaceutice, dezvăluite în prezenta descriere, pot fi, de asemenea, administrate prin perfuzie. Exemple de implanturi şi module bine cunoscute pentru administrarea compoziţiilor farmaceutice sunt descrise in literatura de specialitate, in care se descrie o pompă implantabilă pentru micro-perfuzie pentru distribuirea medicamentului cu o viteză controlată (US 4487603); sau în care se descrie o pompă de perfuzie pentru medicament pentru livrarea medicamentului cu o viteză concretă de perfuzie (US 4447233); sau in care se descrie un aparat de infuzie implantabil cu flux variabil pentru livrarea continuă a medicamentului (US 4447224); sau in care se descrie un sistem osmotic de eliberare a medicamentului avand multe compartimente (US 4439196). Multe alte astfel de implanturi, sisteme de livrare şi module

cu conţinut de compoziţii farmaceutice, conform prezentei invenţii, sunt bine cunoscute specialiştilor în domeniu şi sunt incluse în volumul prezentei invenţii.

In mod alternativ se poate administra un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau un fragment de legare la antigen (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de ex, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5 , Ab6, Ab7, Ab8 intr-o tumoare, de exemplu, tumoare $LAG3^+$. Mai mult decat atat, anticorpul sau fragmentul se pot administra intr-un sistem de eliberare direcţionată a medicamentului, de exemplu, intr-un lipozom acoperit cu un anticorp specific ţesutului, care ţinteşte, de exemplu, tumoarea, de exemplu, o tumoare $LAG3^+$, caracterizată prin imunopatologie. Lipozomii vor fi ţintiţi şi preluaţi selectiv de către ţesutul afectat. Astfel de metode şi lipozomi fac parte din prezenta invenţie.

"Tratare" sau "tratament" înseamnă a administra anticorpi anti-LAG3 sau fragmente ale acestora de legare la antigen, conform prezentei invenţii, la un subiect, care prezintă unul sau cateva simptome ale unei boli, in care anticorpii anti-LAG3 şi fragmentele acestora de legare la antigen sunt eficiente, de exemplu, în tratamentul unui subiect care are cancer sau o boală infecţioasă sau fiind suspectate de a avea cancer sau boli infecţioase, în care agentul are o activitate terapeutică. De obicei, anticorpul sau fragmentul se administrează într-o "cantitate eficientă" sau în "doză eficientă", care va ameliora unul sau mai multe simptome (de exemplu, de cancer sau de boală infecţioasă) la subiectului tratat sau în populaţie, fie prin inducerea regresiei sau eliminarea acestor simptome sau prin inhibarea progresiei unui (unor) astfel de simptom(e), de exemplu, simptome de cancer, cum ar fi creşterea tumorii sau metastazarea tumorii, în orice stadiu clinic măsurabil. Cantitatea eficientă de anticorp sau de fragment poate varia în funcţie de aşa factori, cum ar fi stadiul bolii, vârstă şi greutatea corporală a pacientului, precum şi capacitatea medicamentului de a induce un răspuns dezirabil la subiect.

Anticorpii (de exemplu, anticorpii umanizaţi, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau fragmentele acestora de legare la antigen, dezvăluite în prezenta descriere (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) pot fi livrate prin infuzie continuă sau în doze administrate, de exemplu, zilnic, de 1-7 ori pe săptămână, săptămânal, de 2 ori pe săptămână, lunar, de 2 ori pe lună, trimestrial, semestrial, anual etc. Dozele pot fi administrate, de exemplu, intravenos, subcutanat, local, oral, nazal, rectal, intramuscular, intracerebral, intraspinal, sau prin inhalare. O doză eficientă de anticorp anti-LAG3 sau de fragment a acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, constituie de la aproximativ 0,1 mg/kg (greutate corporală) până la aproximativ 100 mg/kg (greutate corporală), de exemplu, pentru tratamentul sau prevenirea cancerului sau bolii infecţioase. Intr-o variantă de realizare a invenţiei o doză eficientă pentru tratamentul unei stări medicale, în care se produce o supraexpresie a LAG3, este doza la care în organismul subiectului se produce saturarea completă cu antigen LAG3, de exemplu, pe celulele T in tumorile subiectului sau în care există aproximativ 10% saturaţie sau mai mult de aproximativ 10% saturaţie.

Doza adecvată este determinată de clinician, de exemplu, utilizand parametri sau factori cunoscuţi sau suspectaţi în acest domeniu, că asigură tratamentul. În general, la determinarea dozei, doza începe cu o cantitate ceva mai mică decât doza optimă şi este majorată prin creşteri mici până la efectul dezirabil sau optim in raport cu oricare efecte secundare negative. Indicatorii importanţi de diagnostic includ indicatorii simptomelor, de exemplu, inflamarea sau nivelul de citokine inflamatorii produse. In general, este de dorit ca agentul biologic utilizat să provină din aceeaşi specie ca şi animalul asupra căruia este direcţionat tratament, astfel, minimizând orice răspuns imun la reactiv. În cazul subiecţilor umani pot fi dezirabili, de exemplu, anticorpii himerici, umanizaţi şi complet umani. Este disponibil un indrumar in selectarea dozelor adecvate de anticorpi anti-LAG3 sau de fragmente ale acestora (Wawrzynczak () Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK, 1996; Kresina (ed.) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY, 1991; Bach (ed.) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY, 1993; Baert et al. New Engl. J. Med., no 348, 2003, p. 601-608; Milgrom et al. New Engl. J. Med., no 341, 1999, p. 1966-1973; Slamon et al. New Engl. J. Med., no 344, 2001, p. 783-792; Beniaminovitz et al. New Engl. J. Med., no 342, 2000, p. 613-619; Ghosh et al. New Engl. J. Med., no 348, 2003, p. 24-32; Lipsky et al. New Engl. J. Med., no 343, 2000, p. 1594-1602).

Prezenţa atenuării simptomului de boală poate fi evaluată prin orice măsurare clinică, utilizată de obicei de către medici sau alte persoane, care acordă asistenţă medicală, pentru evaluarea severităţii sau stării de progresare a acestui simptom. Cu toate că varianta de realizare a prezentei invenţii (de exemplu, metoda de tratament sau articolul) poate să nu fie eficientă în atenuarea simptomului (simptomelor) bolii prestabilit(e) la fiecare subiect, ea ar trebui să atenueze

simptomul (simptomele) de boală prestabilit la un număr statistic concludent de subiecţi la determinare prin orice test statistic cunoscut in domeniu, cum ar fi criteriul t Student, criteriul chi ^{2}, criteriul U conform Mann şi Whitney, criteriul Kruskal-Wallis (criteriul H), criteriul Jonckheere-Terpstra şi criteriul Wilcoxon.

Kituri

Mai mult decât atât, sunt prevăzute kituri, care conţin una sau mai multe componente care includ, dar nu sunt limitate la, un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonişti) sau un fragment de legare la antigen, cum este dezvăluit în prezenta descriere, (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) în asociere cu unul sau mai multe componente suplimentare incluzând, dar fără a se limita, un agent terapeutic, cum este dezvăluit în prezenta descriere. Anticorpul sau fragmentul şi/sau agentul terapeutic poate fi formulat ca o compoziţie pură sau în combinaţie cu un purtător farmaceutic acceptabil într-o compoziţie farmaceutică.

Intr-o variantă de realizare kitul include un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2 , Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) sau o compoziţie farmaceutică a acestora intr-un conteiner (de exemplu, intr-un flacon de sticlă sau din masă plastică steril) şi un agent terapeutic suplimentar intr-un alt conteiner (de exemplu, intr-un flacon de sticlă sau din masă plastică steril).

Intr-o altă variantă de realizare kitul conţine o combinaţie, conform prezentei invenţii, incluzand un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonişti) sau un fragment al acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9) sau o compoziţie farmaceutică a acestora, în combinaţie cu unul sau mai mulţi agenţi terapeutici formulaţi împreună, opţional, într-o compoziţie farmaceutică într-un singur conteiner comun.

În cazul, în care kitul include o compoziţie farmaceutică pentru administrare parenterală la un subiect, kitul poate include un dispozitiv pentru efectuarea unei astfel de administrări. De exemplu, kitul poate include unul sau mai multe ace pentru administrare subcutanată sau alte dispozitive de injectare, cum s-a discutat mai sus. Astfel, prezenta invenţie se referă la un kit, care conţine un dispozitiv de injectare şi anticorpul anti-LAG3 sau fragmentul acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţii, de exemplu, în care dispozitivul de injectare include anticorpul sau fragmentul sau in care anticorpul sau fragmentul este intr-un recipient separat.

Kitul poate include în ambalaj un prospect, care conţine informaţii referitoare la compoziţiile farmaceutice şi formele de dozare din kit. În general, o astfel de informaţie ajută pacienţii şi medicii să folosească eficient şi în condiţii de siguranţă compoziţiile farmaceutice şi formele de dozare anexate. De exemplu, pe pagina anexată poate fi furnizată următoarea informaţie referitoare la combinaţia invenţiei: farmacocinetică, farmacodinamica, verificările clinice, parametrii de eficacitate, indicaţii şi utilizare, contraindicaţii, atenţionări, precauţii, reacţii adverse, supradozare, dozarea potrivită şi administrarea, metodele de furnizare, condiţiile de depozitare corespunzătoare, referinţe, informaţii cu privire la producător/distribuitor şi informaţii referitoare la brevete.

Kituri de detectare şi kituri terapeutice

Pentru comoditate anticorpul anti-LAG3 (de exemplu, anticorpul umanizat, cum ar fi anticorpii antagonişti umanizaţi) sau fragmentul acestuia de legare la antigen, conform prezentei invenţiei (de exemplu, 4A10, 19E8, 11C9 şi/sau 22D2, de exemplu, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 şi/sau Ab9), pot fi furnizate într-un kit, şi anume, o combinaţie ambalată de reactivi în cantităţi predeterminate cu instrucţiuni pentru efectuarea testului de diagnostic sau de detectare. În cazul, în care anticorpul sau fragmentul este marcat cu o enzimă, kitul va include substraturi şi cofactori, necesare pentru enzimă (de exemplu, un precursor de substrat, care asigură cromoforul sau fluoroforul detectabil). În plus, pot fi incluşi alţi aditivi, cum ar fi stabilizatori, tampoane (de exemplu, un tampon de blocare sau un tampon de liză), etc. Cantităţile relative de diferiţi reagenţi pot varia larg pentru a asigura concentraţii în soluţie de reagenţi, care optimizează în esenţă sensibilitatea testului. În special, reagenţii pot fi furnizaţi sub formă de pulberi uscate, de obicei liofilizate, inclusiv excipienţi, care la dizolvare vor furniza soluţia de reagent având o concentraţie adecvată.

De asemenea, sunt prevăzuţi reagenţi şi kituri de diagnostic sau kituri şi reagenţi de detectare, care cuprind unul sau mai mulţi de astfel de reagenţi pentru utilizare într-o varietate de

teste de detectare, incluzand, de exemplu, testele imunologice, cum ar fi ELISA (de tip sandviş sau format competitiv). Componentele kitului pot fi legate in prealabil cu un suport solid, sau pot fi aplicate pe suprafaţa unui suport solid atunci când este utilizat kitul. In unele variante de realizare ale invenţiei mijloacele de generare a semnalului pot fi legate în prealabil cu anticorpul sau fragmentul invenţiei sau pot necesita combinaţie cu unul sau mai multe componente, de exemplu, tampoane, conjugaţi anticorp-enzimă, substraturi enzimatice, etc., inainte de utilizare. Kiturile pot include, de asemenea, reagenţi suplimentari, de exemplu, reagenţi de blocare pentru reducerea legării nespecifice cu suprafaţa fazei solide, reagenţi de spălare, substraturi enzimatice, etc. Suprafaţa fazei solide poate fi sub forma unui tub, granule, placă de microtitrare, microsferă sau alte materiale potrivite pentru imobilizarea proteinei, peptidelor sau polipeptidelor. In aspect concrete o enzimă, care catalizează formarea unui produs chemiluminescent sau cromogen sau reducerea substratului chemiluminescent sau cromogen este un component al mijloacelor generatoare de semnal. Astfel de enzime sunt bine cunoscute in domeniu. Kiturile pot conţine oricare dintre agenţii de captare şi reagenţi de detectare, dezvăluiţi în prezenta descriere. Opţional, kitul poate conţine, de asemenea, instrucţiuni pentru realizarea metodelor, conform prezentei invenţii.

De asemenea este prevăzut un kit care conţine un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonist) sau un fragment al acestuia de legare la antigen ambalat intr-un conteiner, cum ar fi un flacon sau butelie, şi care conţine în plus o etichetă ataşată sau ambalată cu conteinerul, totodată, pe etichetă se descrie conţinutul containerului şi sunt prezente indicaţiile şi/sau instrucţiunile privind utilizarea conţinutului containerului pentru tratarea unei sau a mai multor stări de boală, cum se descrie aici.

Intr-un aspect kitul este destinat pentru tratarea cancerului şi conţine un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonişti) sau un fragment al acestuia de legare la antigen şi un agent terapeutic sau un vaccin. Kitul poate include opţional o seringă pentru administrare parenterală, de exemplu, intravenoasă. Intr-un alt aspect kitul conţine un anticorp anti-LAG3 (de exemplu, anticorp umanizat, cum ar fi anticorpii umanizaţi antagonişti) sau un fragment al acestuia de legare la antigen şi o etichetă ataşată sau ambalată cu containerul, pe care se descrie utilizarea anticorpului sau a fragmentului cu vaccinul sau cu agentul terapeutic adiţional. Intr-un alt aspect kitul conţine un vaccin sau un agent terapeutic adiţional şi o etichetă ataşată sau ambalată cu containerul, pe care se descrie utilizarea vaccinului sau a agentului terapeutic adiţional cu anticorpul anti-LAG3 sau cu fragmentul. In anumite variante de realizare un anticorp anti-LAG3 şi vaccinul sau agentul terapeutic adiţional se află în flacoane separate sau sunt combinate impreună în aceeaşi compoziţie farmaceutică.

Cum se descrie mai sus în capitolul "terapie combinată", administrarea simultană a doi agenţi terapeutici nu impune ca agenţii să fie administraţi în acelaşi timp sau pe aceeaşi cale, cu condiţia, că există o suprapunere în perioada de timp, în care agenţii exercită efectul lor terapeutic. Se prevede administrarea simultană sau consecutivă, precum şi administrarea în diferite zile sau săptămâni.

Pot fi preparate, de asemenea, kituri terapeutice şi kituri de detectare, dezvăluite în prezenta descriere, care conţin cel puţin unul dintre anticorpi, peptide, fragmente de legare la antigen sau polinucleotide, dezvăluite în prezenta descriere, şi instrucţiuni pentru utilizarea compoziţiei în calitate de reactiv pentru detectare sau agent terapeutic. Containere pentru utilizare în astfel de kituri pot conţine, de regulă, cel puţin o fiolă, eprubetă, flacon, butelie, seringă sau un alt container potrivit, în care poate fi amplasată o compoziţie sau mai multe compoziţii pentru detectare şi/sau terapeutice şi de preferinţă separată în mod potrivit în alicote. In cazul in care este prevăzut un al doilea agent terapeutic, kitul poate conţine, de asemenea, un al doilea container separat, în care poate fi plasată a două compoziţie pentru detectare şi/sau terapeutică. Alternativ o multitudine de compuşi pot fi preparaţi într-o singură compoziţie farmaceutică şi pot fi ambalate intr-un singur container, cum ar fi un flacon, un balon, seringă, butelie sau alt container unic corespunzător. Kiturile, dezvăluite în prezenta descriere, de asemenea, vor include, de obicei, un mijloc pentru a menţine flaconul (flacoanele) într-un spaţiu limitat pentru realizare comercială, cum ar fi, de exemplu, containerele din masă plastică formate prin injectare sau formate prin turnate prin suflare, în care este menţinut flaconul (flacoanele) dezirabil(e). In cazul in care in kit este inclus un radiomarker, cromogen, fluorogen sau alt tip de marker detectabil sau mijloace de detectare, agentul de marcare poate fi furnizat fie în acelaşi container cu compoziţia pentru detectare sau compoziţia terapeutică, sau în mod alternativ poate fi plasat într-un al doilea container diferit, în care această a doua compoziţie poate fi plasată şi în mod corespunzător este separată în alicote. In mod alternativ, reactivul de detectare sau marcajul poate fi preparat intr-un

singur container, şi mai frecvent kitul, de asemenea, va include, de obicei, un mijloc pentru a menţine flaconul (flacoanele) într-un spaţiu limitat pentru realizarea comercială şi/sau pentru o ambalare şi livrare comodă.

De asemenea, este prevăzut un dispozitiv sau aparat pentru efectuarea metodelor de detectare sau monitorizare, dezvăluite în prezenta descriere. Un astfel de aparat poate include o cameră sau o eprubetă, în care poate fi introdusă proba, un sistem pentru prelucrarea lichidelor, incluzând opţional supape sau pompe pentru direcţionarea probei prin dispozitiv, opţional filtre pentru separarea plasmei sau serului de sange, camera de amestecare pentru adiţia agenţilor de captare sau reagenţilor de detectare, şi, opţional, un dispozitiv de detectare pentru detectarea cantităţii de marker detectabil legat la imunocomplexul agentului de captare. Fluxul de probă poate fi pasiv (de exemplu, prin forţe capilare, hidrostatice sau alte forţe, care nu necesită o manipulare suplimentară a dispozitivului după utilizarea probei) sau activ (de exemplu, prin aplicarea forţei generate de pompe mecanice, pompe electroosmotice, forţei centrifuge sau presiunii crescută a aerului), sau poate fi atins printr-o combinaţie de forţe active şi pasive.

În variantele următoare de realizare este prevăzut, de asemenea, un procesor, o memorie, care poate fi citită de calculator, şi un program, stocat în memoria citită de calculator şi adaptată pentru a fi executată pe procesor pentru a realiza oricare dintre metodele dezvăluite în prezenta descriere. Exemple de sisteme computerizate potrivite, factori externi şi/sau configuraţii includ calculatoare personale, calculatoare server, dispozitive portabile sau laptopuri, sisteme multiprocesoare, sisteme pe bază de microprocesoare, dispozitive externe suplimentare, electronice de consum programabile, PC de reţea, minicalculatoare, maşini de calcul, medii de calcul distribuit, care includ oricare dintre sistemele sau dispozitivele descrise anterior, sau oricare alte sisteme cunoscute in acest domeniu.

METODE GENERALE

Metodele standard de biologie moleculară sunt descrise în Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook and Russell, Molecular Cloning, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2001; Wu. Recombinant DNA, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA, 1993). Metodele standard sunt prezentate, de asemenea, in Ausbel, et al. Current Protocols in Molecular Biology, Vol.1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY, 2001, in care se descrie clonarea in celulele bacteriene şi mutageneza ADN (Vol. 1), clonarea in celulele de mamifere şi de drojdie (Voi. 2), glicoconjugate şi exprimarea proteinei (Vol. 3) şi bioinformatica (Voi. 4).

Metodele de purificare a proteinelor, care includ imunoprecipitarea, cromatografia, electroforeza, centrifugarea şi cristalizarea sunt descrise de Coligan, et al. Current Protocols in Protein Science, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York, 2000. Analiza chimică, modificarea chimică, modificarea post-translaţională, producerea proteinelor de fuziune, glicozilarea proteinelor sunt descrise, de exemplu, de Coligan, et al. Current Protocols in Protein Science, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York, 2000; Ausubel, et al. Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, 2001, p. 16.0.5-16.22.17; Sigma-Aldrich, Co. Products for Life Science Research, St. Louis, MO, 2001, p. 45-89; Amersham Pharmacia Biotech BioDirectory, Piscataway, N.J., 2001, p. 384-391. Producerea, purificarea şi fragmentarea anticorpilor policlonali şi monoclonali sunt descrise de Coligan, et al. Current Protocols in Immunology, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York, 2001; Harlow and Lane Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1999; Harlow and Lane. Tehnicile standard de caracterizare a interacţiunilor ligand/receptor sunt disponibile (de exemplu, Coligan, et al. Current Protocols in Immunology, Vol. 4, John Wiley, Inc., New York, 2001).

Pot fi preparaţi anticorpi monoclonali, policlonali şi umanizaţi (de exemplu, Sheperd and Dean (eds.) Monoclonal Antibodies, Oxford Univ. Press, New York, NY, 2000; Kontermann and Dubel (eds.) Antibody Engineering, Springer-Verlag, New York, 2001; Harlow and Lane Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1988, p. 139-243; Carpenter, et al. J. Immunol., no 165, 2000, p. 6205; He, et al. J. Immunol., no 160, 1998, p. 1029; Tang et al. J. Biol. Chem., no 274, 1999, p. 27371-27378; Baca et al. J. Biol. Chem., no 272, 1997, p. 10678-10684; Chothia et al. Nature, no 342, 1989, p. 877-883; Foote and Winter J. Mol. Biol., no 224, 1992, p. 487-499; US 6329511).

O alternativă umanizării este utilizarea bibliotecilor de anticorpi umani, expuşi pe biblioteci de fagi sau biblioteci de anticorpi umani la şoareci transgenici (Vaughan et al. Nature Biotechnol., no 14, 1996, p. 309-314; Barbas Nature Medicine, no 1, 1995, p. 837-839; Mendez et

al. Nature Genetics, no 15, 1997, p. 146-156; Hoogenboom and Chames Immunol. Today, no 21, 2000, p. 371-377; Barbas et al. Phage Display: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2001; Kay et al. Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, Academic Press, San Diego, CA, 1996; de Bruin et al. Nature Biotechnol., no 17, 1999, p. 397-399).

Anticorpii monocatenari şi diacorpii sunt descrişi, de exemplu, de Malecki et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, no 99, 2002, p. 213-218; Conrath et al. J. Biol. Chem., no 276, 2001, p. 7346-7350; Desmyter et al. J. Biol. Chem., no 276, 2001, p. 26285-26290; Hudson and Kortt J. Immunol. Methods, no 231, 1999, p. 177-189; and US 4,946,778). Anticorpii bifuncţionali sunt descrişi, de exemplu, de Mack, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, no 92, 1995, p. 7021-7025; Carter J. Immunol. Methods, no 248,2001, p. 7-15; Volkel, et al. Protein Engineering, no 14, 2001, p. 815-823; Segal, et al. J. Immunol. Methods, no 248, 2001, p. 1-6; Brennan, et al. Science, 229, 1985, p. 81-83; Raso, et al. J. Biol. Chem., no 272, 1997, p. 27623; Morrison Science, no 229,1985, p. 1202-1207; Traunecker, et al. EMBO J., no 10, 1991, p. 3655-3659 şi brevetele US 5932448, 5532210 şi 6129914.

Anticorpii bispecifici sunt, de asemenea, descrişi, de exemplu, de Azzoni et al. J. Immunol., no 161, 1998, p. 3493; Kita et al. J. Immunol., no 162, 1999, p. 6901; Merchant et al. J. Biol. Chem., no 74, 2000, p. 9115; Pandey et al. J. Biol. Chem., no 275, 2000, p. 38633; Zheng et al. J. Biol Chem., no 276, 2001, p. 12999; Propst et al. J. Immunol., no 165, 2000, p. 2214; Long Ann. Rev. Immunol., no 17, 1999, p. 875.

Purificarea antigenului nu este necesară pentru generarea de anticorpi. Animalele pot fi imunizate cu celule care poartă antigenul de interes. Splenocitele pot fi apoi izolate de la animalele imunizate, iar splenocitele pot fuzionate cu o linie de celule de mielom pentru a produce un hibridom (de exemplu, Meyaard et al. Immunity, no 7, 1997, p. 283-290; Wright et al. Immunity, no 13, 2000, p. 233-242; Preston et al.; Kaithamana et al. J. Immunol., no 163, 1999, p. 5157-5164.

Anticorpii pot fi conjugaţi, de exemplu, preparate medicamentoase micromoleculare, enzime, lipozomi, polietilen glicol (PEG). Anticorpii sunt utili pentru kituri terapeutice, de diagnostic sau în alte scopuri, şi includ anticorpi legaţi, de exemplu, cu coloranţi, izotopi radioactivi, enzime sau metale, de exemplu, cu aur coloidal (de exemplu, Le Doussal et al. J. Immunol., no 146, 1991, p. 169-175; Gibellini et al. J. Immunol., no 160, 1998, p. 3891-3898; Hsing and Bishop J. Immunol., no 162, 1999, p. 2804-2811; Everts et al. J. Immunol., no 168: 2002, p. 883-889.

Metode de citometrie in flux, inclusiv sortarea celulelor activate prin fluorescenţă (FACS), sunt disponibile (de exemplu, Owens, et al. Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ, 1994; Givan, Flow Cytometry, 2nd ed.; Wiley-Liss, Hoboken, NJ, 2001; Shapiro, Practical Flow Cytometry, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ, 2003). Sunt disponibili reagenţi fluorescenţi, potriviţi pentru modificarea acizilor nucleici, incluzand primerii acizilor nucleici şi sonde, polipeptide şi anticorpi pentru utilizare, de exemplu, in calitate de reactivi de diagnostic. (Molecular Probes Catalogue, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR, 2003; Sigma-Aldrich Catalogue, St. Louis, MO, 2003).

Sunt descrise metode standard de histologie a sistemului imun (de exemplu, Muller-Harmelink (ed.) Human Thymus: Histopathology and Pathology, Springer Verlag, New York, NY, 1986; Hiatt, et al. Color Atlas of Histology, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA, 2000; Louis, et al. Basic Histology: Text and Atlas, McGraw-Hill, New York, NY, 2002).

Sunt disponibile pachete de programe şi baze de date pentru a determina, de exemplu, fragmentelor antigenice, secvenţelor lider, plierii de proteine, domenii funcţionale, sectoare de glicozilare şi aliniamente de secvenţe (de exemplu, GenBank, Vector NTI® Suite (Informax, Inc, Bethesda, MD); GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA); DeCypher® (TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada); Menne, et al. Bioinformatics, no 16, 2000, p. 741-742; Menne, et al. Bioinformatics Applications Note, no 16, 2000, p. 741-742; Wren, et al. Comput. Methods Programs Biomed., no 68, 2002, p. 177-181; von Heijne. Eur. J. Biochem., no 133, 1983, p. 17-21; von Heijne. Nucleic Acids Res., no 14, 1986, p. 4683-4690).

EXEMPLE

Aceste exemple sunt prevăzute pentru ilustrarea prezentei invenţii şi nu sunt o limitare a acesteia. Compoziţiile şi metodele, descrise în exemple, sunt parte a prezentei invenţii.

Exemplul 1. Generarea de anticorpi anti-LAG3 umani.

Pentru a genera anticorpi anti-LAG3 umani, şoarecii Balb/C au fost imunizaţi cu 5 μg de proteine recombinante marcate LAG3 umane-hFc, folosind adjuvantul RIBI prin injectare in

pernuţa lăbuţei conform unei scheme o dată în două săptămâni. De la şoarecii imunizaţi s-a prelevat sânge şi s-au determinat titrările serice pentru legarea cu celulele CHOK1, transfectate cu LAG3 uman, folosind ELISA celulară (descrisă în continuare). La şoarecii cu cele mai înalte titrări s-a efectuat imunizarea suplimentară finală cu proteină recombinantă şi peste patru zile au fost izolaţi ganglionii limfatici poplitei de drenaj. Hibridomii au fost generaţi prin electrofuziunea limfocitelor izolate cu partenerul de mielom de fuziune P3X63-Ag8.653, folosind sistemul de electrofuziune Cytopulse Hybrimmune. Celulele fuzionate au fost cultivate în plăci cu 96 de godeuri in DMEM/F12, cu 15% BCS, HAT, IL-6, suplimentate cu OPI şi gentamicină.

Supernatantele de hibridom au fost testate pentru legarea cu celulele CHOK1, care exprimă LAG3 umane, şi reactivitatea încrucişată cu celulele CHO, care exprimă LAG3 de Macaca cynomolgus, folosind formatul celular ELISA. Celulele CHO-K1 care exprimă LAG3 umane şi LAG3 de Macaca cynomolgus au fost cultivate pe plăci de cultură tisulară cu 96 de godeuri în 50 µl de DMEM/F12, 10% BCS şi gentamicină (mediul CHO-K1). Celulele au fost placate fie in cantitate de $2x10^4$ celule/godeu cu două zile înainte de testare, sau în cantitate de $4x10^4$ celule/godeu cu o zi inainte de testare. Mediul a fost îndepărtat din godeuri înainte de analiză şi s-au adăugat 50 µl de supernatant de hibridom. Supernatantele de hibridom au fost incubate timp de 30…60 min la 37°C şi s-au spălat de 3 ori cu PBS/0,05% Tween 20, folosind protocolul de spălare pentru ELISA celular pe un dispozitiv pentru spălarea plăcilor Biotek EL405x Select CW. S-au adăugat cincizeci de microlitri de anticorp de detectare-conjugat cu anticorpi HRP de capră anti-IgG de şoarece (Southern Biotech nr. cat. 1031-1005) în diluţie de 1:2000 in mediu CHO-K1 şi incubate la 37°C timp de 30-60 minute. Plăcile de test au fost spălate, cum este descris mai sus, şi evidenţiate cu TMB şi stopată cu soluţie de stopare pentru TMB (KPL nr. cat. 50-85-06). S-a determinat absorbţia la 450…620nm.

Hibridomii pozitivi au fost subclonaţi prin diluţie limitativă sau subclonaţi prin placarea hibridomilor în medii semisolide şi clonele s-au selectat pe ClonePix (Genetix). Subclonele finale au fost cultivate în culturi la scară mică în mediu fără ser pentru producerea hibridomilor şi au fost purificaţi cu coloane de centrifugă cu proteina G cu obţinerea anticorpului pur pentru caracterizarea ulterioară. Anticorpii purificaţi din clonele LB145.22D2.E1.1D1 (22D2), LB148.19E8.G1.1A1 (19E8), LB148.4A10.1H1 (4A10) şi LB148.11C9.1C1 (11C9) au fost ulterior caracterizate şi se realiza secvenţierea V_H şi V_L.

Exemplul 2. Legarea anticorpilor de şoarece anti-LAG3 cu LAG3 umană şi LAG3 de maimuţă cynomolgus, exprimate pe suprafaţa celulelor ovariene de hamster chinezesc.

Anticorpii anti-LAG3 umane au fost testaţi pentru legarea cu celulele CHO- K1, care exprimă LAG3 uman şi LAG3 de maimuţă cynomolgus, folosind un format celular ELISA. Celulele CHO-K1 au fost placate, cum este descris mai sus, şi înainte de adiţia probelor de testare se îndepărta mediul. Anticorpul purificat din clonele LB145.22D2.E1.1D1 (22D2), LB148.19E8.G1.1A1 (19E8), LB148.4A10.1H1 (4A10) şi LB148.11C9.1C1 (11C9) a fost diluat în serie în DMEM/F12, 10% BCS (mediul CHOK1) şi s-au adăugat în plăcile cu CHO-K1. Probele au fost incubate la 37°C, timp de 30…60 min şi plăcile au fost spălate de trei ori cu PBS/0,05% Tween-20, folosind programul de spălare a celulelor pe dispozitivul pentru spălare Biotek, cum este descris mai sus. Detectarea legării s-a realizat folosind anticorpul secundar de capră conjugat cu HRP anti-IgG de şoarece (Southern Biotech nr. cat. 1031-1005), adăugat în diluţie de 1:2000 în mediu CHO-K1 şi se incubează la 37°C, timp de 30…60 min. Plăcile de test au fost spălate, ca mai sus, şi evidenţiate cu TMB şi stopată cu soluţie de stopare pentru TMB (KPL nr. cat. 50-85-06). S-a determinat absorbţia la 450…620 nm. Curbele de legare reprezentative pentru legarea cu CHO-K1, transfectate cu LAG3 umană şi maimuţa Cynomolgus sunt prezentate in fig. 1.

Exemplul 3. Determinarea afinităţii pentru legarea anticorpilor murini anti-LAG3 cu proteina recombinantă LAG3 umană.

Activitatea cinetică de legare a clonelor murine anti-LAG3 umane LB148.19E8.G1.1A1, LB148.4A10.1H1, LB148.11C9.1C1 şi LB145.22D2.E1.1D1 folosind proteina recombinantă HIS-marcată LAG3 umană fost măsurată prin rezonanţa cu plasmon de suprafaţa cu sistemul Biacore T200 (Biacore, GE Healthcare, Piscataway, NJ). Aproximativ 4000 RU de anticorp de capră, specific pentru fragmentul Fc gamma IgG de şoarece (Jackson ImmunoResearch nr. cat. 115-006-071, Lotul 81313) a fost imobilizat prin chimia de cuplare a aminelor pe un cip senzor Series S CM4, număr de catalog BR-1005-34. Clonele de şoarece anti-LAG3, enumerate mai sus, s-au injectat pe suprafeţele imobilizate de anticorpi ale pielii anti-proteine de şoarece in cantitate de 1 µg/mL pentru un nivel de captare de 40 RU. In calitate de tampon mobil s-a utilizat tamponul HBS-EP+ (BR- 1006-1069) cu un debit de 30 µL/min.

Pe suprafeţele cu anticorpi au fost injectate concentraţii variabile de proteină LAG3 umană-His variind de la 0,15 nM până la 18,8 nM la un debit de 40 μL/mín.Dupa fiecare ciclu de injectare suprafaţa cipului Series S CM4 a fost regenerată folosind o singură injecţie de 10 mM soluţie de glicină pH 1,5, timp de 6 s, după care urma o injecţie de 12,5 mM de soluţie NaOH cu un debit de 60 μL/min.

Pentru analiza constantei vitezei de asociere (k_a) şi de disociere (k_d) şi constantei de disociere de echilibru k_D s-au folosit sensogramele de legare cu excluderea fondului. Seturi de date obţinute au fost aproximate la modelul de legare Langmuir 1:1 folosind software de evaluare Biacore T200 (versiunea 2.0). În Tabelul 4 este generalizată afinitatea pentru anticorpii murini anti-LAG3 umană la LAG3 umană recombinantă.

Măsurarea afinităţii anticorpilor murini anti-LAG3 umană la LAG3 umană recombinantă

Tabelul 4

ID clonei	ka1 (1/M c)	kd1 (1/c)	K_D (M)
LB145.22D2.E1.1D1	1,39E+07	3,84E-05	2,77E-12
LB148.19E8.G1.1A1	7,43E+06	1,09E-04	1,47E-11
LB148.11C9.1C1	1,31E+06	1,92E-03	1,47E-09
LB148.4A10.1H1	1,25E+06	1,13E-04	9,03E-11

Mai mult decât atât, legarea AB6 la CD4 umană, care este înrudită structural cu LAG3, ambele avand patru domenii Ig-similare extracelulare, nu a fost detectată prin BiaCore cu FACS, când CD4 a fost exprimată pe celulele L transfectate.

Exemplul 4. Efectul anticorpilor anti-LAG3 asupra celulelor hibridomului murin T celular 3A9, care exprimă LAG3 umane.

Capacitatea anticorpilor anti-LAG3 de a amplifica activarea celulelor T antigen specifice a fost testată într-o versiune modificată a unui test de activare a celulelor T, descrisă anterior (Workman et al. Eur. J. Immunol., no 32, 2002, p. 2255-2263).

Un hibridom T celular murin specific la HEL-peptida$_{48-63}$ (3A9) a fost stimulat cu MHCII $^+$ care coincide după halotip, tratat cu HEL peptida$_{48-63}$ a liniei de celule B (LK35.2) şi eliberarea IL-2 a fost evaluată în calitate de date de ieşire pentru activarea antigen specifică a celulelor T. Răspunsul celulelor T 3A9 la celulele LK35.2, tratate cu HEL- peptida$_{48-63}$, a fost dependent de doză.

Liniile T celulare 3A9, care supraexprimă stabil LAG3 murină sau umană au fost generate prin transducţie retrovirală. S-a demonstrat că MHC2 murine pe celulele LK35.2 pot interacţiona cu LAG3 atât umane, cât şi murine, având drept rezultat o reducere puternică a producţiei de IL-2-antigen specific, la concentraţii suboptimale de activare a celulelor T. Efectul maxim al activităţii LAG3 s-a observat la titrarea HEL peptidei$_{48-63}$ intr-o concentraţie de 31,2 nM. Efect inhibitor al supraexpresiei LAG3 nu a fost observată atunci când se utilizau celule B LK35.2, tratate cu doze mai mari de peptide (corespunzătoare >100nm). Prin tratarea cu 10 μg/mL de anticorp murin anti-LAG3, comercial disponibil, C9B7W, s-a reuşit restabilirea IL-2 până la niveluri ale celulelor 3A9 cu vectorul.

Pentru a evalua efectul anticorpilor anti-LAG3 in acest test, celulele T 3A9, care supraexprimă LAG3 murine sau umane (100.000 per godeu), au fost pretratate cu anticorpi anti-LAG3 (diluate in serie de 3 ori mai mult de la 10 μg/mL), timp de 30 de min la 37°C şi stimulate cu celule LK35.2 (33,333 per godeu), tratate cu 31,2 nM de HEL- peptidă$_{48-63}$, timp de 30 min inainte de cocultivare. După stimulare timp de 24 ore la 37°C şi 5,0% $C0_2$, secreţia de IL-2 a fost evaluată în supernatante de cultură în mezoscară. Inhibarea LAG3 cu un anticorp antagonist restaura funcţia celulelor T, ceea ce rezulta cu restabilirea producţiei de IL-2 intr-o manieră dependentă de doză. Producţia de IL-2 nu a fost restabilită, când celulele 3A9 au fost pre-tratate cu anticorpi de control izotipici. Capacitatea supraexpresiei LAG3 de a suprima secreţia IL-2, concomitent cu IL-2 după tratarea cu anticorp anti-LAG3, validează acest test ca un instrument sigur de screening. In tabelul 5 sunt prezentate EC50 pentru restabilirea IL-2, folosind sistemul hLAG3-3A9 pentru anticorpi murini anti-LAG3 umană.

Anticorpii murini ant-LAG3 umană stimulează producţia de IL-2 in sistemul de T celular hLAG3-3A9

Tabelul 5

ID clonei	EC50 (nM)	EC50 (nM)
LB145.22D2.E1.1D1	1,06	1,65
LB148.19E8.G1.1A1	1,74	1,83
LB148.11C9.1C1	3,56	4,06
LB148.4A10.1H1	2,83	2,96

Exemplul 5. Blocarea legării LAG3/MHC clasa II pe celule Daudi.

Clonele murine anti-LAG3 umană au fost testate pentru capacitatea lor de a bloca interacţiunea hLAG3 cu MHC de clasa II. În calitate de linie celulară, pozitivă pentru expresia MNC clasa II umane, s-au folosit celulele Daudi (ATCC # CCL-213). Celulele Daudi au fost blocate cu 10 µg/mL de IgG de capră în HBSS şi 2% BCS pe gheaţă timp de 30 minute şi $0,5x10^6$ celule/probă au fost distribuite în alicote într-o placă cu 96 de godeuri cu tampon în formă de V şi tamponul de blocare se elimina. Clonele LB145.22D2.E1.1D1, LB148.19E8.G1.1A1, LB148.4A10.1H1 şi LB148.11C9.1C1 au fost diluate în serie, incepand de la 20 µg/mL în HBSS/2% BCS şi preincubate cu 2 µg/mL de LAG3 umană-huFc în plăci de polipropilenă cu fund în formă de U cu 96 de godeuri intr-un volum final de 100 µl şi incubate pe gheaţă timp de 30 min. După preincubare la celulele blocate Daudi s-a adăugat amestec de supernatante de LAG3 umane-Fc/hibridom şi s-au incubat timp de 45 minute pe gheaţă. Celulele au fost sedimentate prin centrifugare la 1200 rpm şi au fost spălate de două ori cu HBSS/2% BCS. Detectarea legării LAG3-Fc umane cu celulele Daudi s-a realizat folosind conjugatul F $(ab)'_2$ de capră anti-IgG umane cu PE (Southern Biotech Cat #) în diluţie de 1:200 într-un volum colorare de 100 µL şi s-au incubat pe gheaţă, timp de 20 de min. Celulele au fost spălate de două ori, cum este descris mai sus, au fost resuspendate în HBSS/2% BCS şi s-a citit pe FACSCalibur. In Tabelul 6 generalizat sunt prezentate50 pentru blocada MHC clasa II de clonele anticorpilor murini anti-LAG3.

Anticorpii murini anti-LAG3 umani blochează interacţiunea MHC clasa II umani cu proteină recombinantă LAGe umană-Fc

Tabelul 6

ID clonei	IC_{50} (nM)
LB145.22D2.E1.1D1	2,10
LB148.19E8.G1.1A1	2,80
LB148.11C9.1C1	2,00
LB148.4A10.1H1	1,90

Exemplul 6. Evaluarea a patru anticorpi parentali anti-LAG3 umană pentru reactivitatea încrucişată la ţesuturi într-un set anumit de ţesuturi normale umane prin imunohistochimie.

Secţiuni congelate dintr-un subset de ţesuturi umane normale (creier, inimă, rinichi, ficat, plămân, pancreas, hipofiză) au fost colorate utilizând patru clone de anticorpi anti-LAG3 umane (LB148.4A10.1H1 (4A10), LB148.11C9.1C1 (11C9), LB148.19E8.G1.1A1 (19E8), LB145.22D2. E1. 1D1 (22D2)) în calitate de reagenţi imunohistochimici pentru detectarea reactivităţii imprevizibile potenţiale la ţesuturi. Amigdala umană a fost utilizată în calitate de control pozitiv de colorare. lgG2a, IgG1 şi lgG2b murine, numite în continuare "anticorpi de control izotipici", s-au studiat concomitent cu clonele respective anti-LAG3 umane asupra tuturor ţesuturilor pentru a servi pentru comparare la evaluarea marcajului nespecific.

Studierea imunohistochimică a reactivităţii încrucişate a anticorpilor 4A10, 11C9 şi 19E8 şi 22D2 s-a realizat in analize separate.

Toate lamele au fost revizuite de către un patolog şi semnalul imunohistochimic a fost estimat pe o scală 0-3 (0 = negativ, +1 = redus, +2 = moderat, 3 = inalt). Intensitatea şi profilul colorării au fost comparate între articolul de testare şi reagenţii de control izotipici. Colorarea de articolului de studiu era considerată semnificativă, când intensitatea depăşea semnificativ intensitatea controlului izotipic şi a avut o diferenţă clară reproductibilă în modelul de distribuire in ţesut.

Clona anti- Lag3 4A10 (5 µg/mL)

Tabelul 7

Lamă#anticorp	Identificarea ţesutului (uman)	Anticorpul studiat	Izotipul IgG2a

Clona anti-LAG3 4A10, 5 µg/mL	D6414 B1, creier	+1	+1
Clona anti- LAG3 4A10, 5 µg/mL	D1106 B1, inimă	+1	+1
Clona anti- LAG3 4A10, 5 µg/mL	D7462 B1, rinichi	+1	+1
Clona anti- LAG3 4A10, 5 µg/mL	D7122 B1, ficat	+2	+2
Clona anti- LAG3 4A10, 5 µg/mL	D7092 B1, plămân	+1	+1
Clona anti- LAG3 4A10, 5 µg/mL	D5425 B1, pancreas	+2, celule exocrine	0
Clona anti- LAG3 4A10, 5 µg/ml	D5745 B1 hipofiză	+1	+1
Control pozitiv			
Clona anti- LAG3 4A10, 5 µg/mL	D7530 B2, amigdale	+2 (marcare respectivă)	+1

Marcarea pozitivă a celulelor pancreatice exocrine (aproximativ 20% din populaţia totală prezentă), se observă numai în proba, tratată anticorp de testare, dar este limitată la citoplasmă.

Clona anti- LAG3 11C9 (10 µg/mL)

Tabelul 8

Lamă#anticorp	Identificarea ţesutului (uman)	Anticorpul studiat	Izotipul IgG1a
Clona anti- LAG311C9, 10 µg/mL	D6414 B1, creier	+1	+1
Clona anti- LAG311C9, 10 µg/mL	D1106 B1, inimă	0	0
Clona anti- LAG311C9, 10 µg/mL	D7462 B1, rinichi	0	0
Clona anti- LAG311C9, 10 µg/mL	D7122 B1, ficat	+1	+2
Clona anti- LAG311C9, 10 µg/mL	D7092 B1, plămân	0	0
Clona anti- LAG311C9, 10 µg/mL	D5425 B1, pancreas	0	0
Clona anti- LAG311C9, 10 µg/mL	D5745 B1, hipofiză	0	0
Control pozitiv			
Clona anti- LAG311C9, 10 µg/mL	D7530 B2, amigdale	+2 (marcare respectivă)	0

Toate cazurile de semnal pozitiv, indicate în tabele (cu excepţia controlului pozitivi) sunt interpretate ca asociate eronat cu metoda efectuată, şi ele sunt identice cu controlul izotipic sau mai puternice.

Clona anti-LAG3 19 E8. (0,5 µg/mL)

Tabelul 9

Lamă#anticorp	Identificarea ţesutului (uman)	Anticorpul studiat	Izotipul IgG2b
Clona anti- LAG3 19E8, 0,5 µg/mL	D6414 B1, creier	+1 (muşchiul neted al vasului)	0
Clona anti- LAG3 19E8, 0,5 µg/mL	D1106 B1, inimă	+1 (muşchiul neted al vasului)	0
Clona anti- LAG3 19E8, 0,5 µg/mL	D7462 B1, rinichi	+1 (muşchiul neted al vasului)	+1
Clona anti- LAG3 19E8,	D7122 B1, ficat	+1 (muşchiul neted al vasului)	+1

0,5 µg/mL			
Clona anti- LAG3 19E8, 0,5 µg/mL	D7092 B1, plămân	0	+1
Clona anti- LAG3 19E8, 0,5 µg/mL	D5425 B1, pancreas	+1 (muşchiul neted al vasului)	0
Clona anti- LAG3 19E8, 0,5 µg/mL	D5745 B1, hipofiză	+1 (muşchiul neted al vasului)	0
Control pozitiv			
Clona anti- LAG3 19E8, 0,5 µg/mL	D7530 B2, amigdale	+3 (marcare respectivă)	+1

Marcarea nespecifică a muşchiului neted vascular se observă numai în probele, tratate cu anticorpul testat, dar se limitează la sarcoplasmă/citoplasmă.

Clona anti- LAG3 22D2 (10 µg/mL)

Tabelul 10

Lamă#anticorp	Identificarea ţesutului (uman)	Anticorpul studiat	Izotipul IgG2a
Clona anti- LAG3 22D2, 10 µg/mL	D6414 B1, creier	+2	+2
Clona anti- LAG3 22D2, 10 µg/mL	D1106 B1, inimă	+1	+1
Clona anti- LAG3 22D2, 10 µg/mL	D7462 B1, rinichi	+2	+2
Clona anti- LAG3 22D2, 10 µg/mL	D7122 B1, ficat	+1	+2
Clona anti- LAG3 22D2, 10 µg/ml	D7092 B1, plămân	+2	+2
Clona anti- LAG3 22D2, 10 µg/mL	D5425 B1, pancreas	+1	+1
Clona anti- LAG3 22D2, 10 µg/mL	D5745 B1, hipofiză	+2	+2
Control pozitiv			
Clona anti- LAG3 22D2, 10 µg/mL	D7530 B2, amigdale	+3 (marcare respectivă)	+2

Toate cazurile de semnal pozitiv, indicate în tabele (cu excepţia controlului pozitivi) sunt interpretate ca asociate eronat cu metoda efectuată, şi ele sunt identice cu controlul izotipic sau mai puternice.

In concluzie, clona 19E8 a demonstrat o marcare relativ expresivă a sarcoplasmei muşchiului neted vascular în toate ţesuturile examinate, cu excepţia plămânului. Clona 4A10 a demonstrat reactivitate imunohistochimică citoplasmatică aproximativ în 20% din celulele glandulare exocrine pancreatice. Clonele 11C9 şi 22D2 au demonstrat o marcare, care depăşeşte marcarea, observată pentru un control izotipic.

Exemplul 7: Legarea clonelor anti-LAG3 cu celulele T, izolate din sânge uman şi maimuţe cynomolgus.

Legarea clonelor mAb anti-LAG3 cu celulele T primare s-a apreciat folosind celule mononucleare din sângele periferic (PBMC) uman şi de maimuţă cynomolgus (cyno).Sângele uman a fost obţinut de la donatori locali; sângele de la maimuţa cynomolgus a fost obţinut de la Bioreclamation. PBMC au fost izolate din sange integral, folosind centrifugare in gradient de densitate Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare, nr. cat # 17-1440-03) la 524 x g, timp de 40 de minute. PBMC a fost colectat de pe suprafaţa contactului mediului:plasmă şi s-a spălat de 2 ori cu tampon fosfat-salin (PBS). Hematiile reziduale au fost lizate utilizând soluţie de clorură de amoniu-potasiu pentru liza hematiilor (ACK, GIBCO, nr. cat. A10492-010). PBMS de maimuţa cynomolgus sau uman ($3x10^6$/ml) au fost stimulate cu 4 µg/ml PHA (Sigma, L2769), timp de 48 ore şi 20 ore, respectiv. Pentru analiza prin citometrie in flux s-au utilizat $1X10^6$ de PBMC activate cu PHA pentru fiecare colorare in 50 µL tampon de colorare FACS (BD, nr. cat # 554657). Clonele mAb anti-Lag3 sau controalele izotopice respective (Tabelul 11) au fost incubate cu PBMS umane sau de maimuţă cynomolgus, urmată de detectarea utilizând anticorpi de capră

anti-IgG murine cu PE (BD 550589). In calitate de marcheri fenotipici s-a folosit un anticorp murin anti-CD3 umană cu Pacific blue (BD 558124, clona SP34-2), un anticorp murin anti-CD4 umană cu PerCP (BD 550631, clona L200) şi un anticorp murin anti-CD8 umană cu APC-Cy7 (BD 557834, clona SK1). Obţinerea probelor a fost realizată pe un citometru de flux LSR II, iar datele au fost analizate utilizand software FlowJo versiunea 10.0.6 (Tree Star, Inc.).

Analiza citometrică în flux a relevat legarea tuturor clonelor analizate anti-Lag3 cu celulele T primare umane şi de maimuţă cynomolgus (datele reprezentative sunt prezentate în Fig. 2).

Clone anti-Lag 3 şi controalele izotipice utilizate în studiu

Tabelul 11

TC31.3E1.C7	28ACM	mIgG2a/K	10 мМ fosfat de Na, 75 мМ NaCl, 3% zaharoză, pH 7,3
TC31.27F11.C2	64AFW	mIgG1/K	10 мМ fosfat, 75 мМ NaCl, 3% zaharoză, pH 7,4
KM9.LP1.MAB3	63ADP	mIgG2b/K	20 мМ acetat de Na, 7% zaharoză, pH 5,5
LAG3 proprie	Lotul nr.	Izotip	Componenţă
LB148.19E8.G1.1A1	42AGF	mIgG2b/K	10 мМ PO4, 75 мМ NaCl, 3% zaharoză, pH 7,4
LB145.22D2.E1.1D1	98AGF	mIgG2a/K	10 мМ PO4, 75 мМ NaCl, 3% zaharoză, pH 7,4
LB148.4A10.1H1	45AGF	mIgG2a/K	10 мМ PO4, 75 мМ NaCl, 3% zaharoză, pH 7,4
LB148.11C9.1C1	47AGF	mIgG1/K	20 мМ NaAc, 9% zaharoză, pH 5,0

Exemplul 8: Cartarea epitopilor anticorpilor anti-hLAG3 cu spectrometria de masa cu schimb de hidrogen-deuteriu.

Contactele dintre anticorpii anti-LAG3 şi LAG3 umană au fost determinate prin utilizarea spectrometria de masa cu schimb de hidrogen-deuteriu.

Materiale

- LAG3 umană-His: [secvenţe lider VEGF] -LAG3_H- [His9G]
(LQPGAEVPVVWAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPLA
PGPHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARR
ADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVH
WFRNRGQGRVPVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLG
LEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLTAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLRLE
DVSQAQAGTYTCHIHLQEQQLNATVTLAIITVTPKSFGSPGSLGKLLCEVTPVSGQERFVW
SSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSGRAP
GALPAGHLLHHHHHHHHHGGQ) (SEQ ID NO: 447)

- Clona 22D2 anti-hLAG3 (anticorp himeric care conţine mAb [LAG3 H] (LB145.22D2.E1.D1 (VH0/VL0) Geneart) lgG4 S228P/kappa (PX) şi regiunea de cadru lgG4 umană, care conţine mutaţia S228p, care stabilizează regiunea articulată)

- Clona 11C9 anti-hLAG3 ([LAG3_H] mAb (LB148.11C9.1C1) IgGI murină/kappa (HY)/IgG1 murină)

- Clona 4A10 anti-hLAG3 ([LAG3_H] mAb (LB148.4A10.1H1) lgG2a murină/kappa (HY)/ lgG2a murină).

Cromatografia de lichide-spectrometrie de masa

Spectrometrul de masă reprezenta Thermo Scientific Orbitrap-Velos. Pentru măsurarea în probele marcate cu deuteriu, spectrometru de masă a fost ajustat pentru a nu obţine un set complet de date de scanare MS arbitrar la 60.000 putere de rezoluţie, un număr prestabilit de ioni de 1E6 şi un timp maxim de injecţie de ioni de 500 milisecunde. Pentru achiziţionarea de date MS/MS pentru identificarea peptidelor spectrometru de masă a fost ajustat pentru a dobandi un singur spectru de scanare completă la 60.000 putere de rezoluţie cu zece date ulterioare dependente de spectrele MS/MS in capcana de ioni.

Sistemul de cromatografie de lichide reprezenta Waters nanoAcquity pentru gradientul coloanei analitice şi o pompă izocratică Waters 515 pentru scindarea şi încărcarea probelor. Pentru scindarea şi încărcarea probelor tamponul utilizat reprezenta 2% acetonitril şi 0,05% acid trifluoracetic la un debit de 80 µL/min. Pentru gradientul analitic tampoanele reprezentau tamponul A) 0,1% acid formic în apă şi tamponul B) 0,1% acid formic în acetonitril.

Gradientul reprezenta 40 µL/min de la 2% B până la 36% B, timp de 10 min, cu o spălare ulterioară de 80% B, timp de 1,5 min şi reechilibrarea repetată la 2% B, timp de 3 min. Coloana a fost apoi spălată cu gradient ciclic de la 2% până la 80% B, de trei ori cu 1 min la fiecare etapă, urmată de o echilibrare finală la 2% B, timp de 5 min. Coloana capcană reprezenta o coloană de protecţie Waters Vanguard C18 BEH, 1.7 µm şi coloana analitică reprezenta coloana Waters C18 BEH300 1.7 µm 1x50mm.

Tratarea probei pentru marcarea cu deuteriu s-a realizat intr-un sistem Leaptec H/D-X PAL. În tava pentru marcare a fost stabilită o temperatură de 25°C, in tava de stingere a fost stabilită temperatura de 1,5°C, iar în camera coloanei capcană şi coloanei analitice a fost stabilită temperatura de 1,5°C. Coloana cu pepsină imobilizat (Porosyme imobilized pepsin, 2,1x30 mm, Life Technologies) a fost menţinută în afara camerei coloanei la temperatura camerei.

Marcarea cu deuteriu

Pentru clonele anticorpilor 22D2 şi 11C9, hLAG3-His (113 pmol/µL) s-a amestecat cu un volum egal de anticorpi (55 pmol/µL) sau, în calitate de control nelegat, PBS, pH 7,6. Probele legate cu anticorpul şi controlul nelegat au fost incubate la temperatura camerei timp de 1 oră inainte de inceperea experimentului de marcare. Pentru 4A10, anticorpul (30 pmol/µL) a fost amestecat cu hLAG3-His in raport de 2:1 v/v. Etapele ulterioare au fost identice pentru toate probele.

Pentru marcarea probelor cu deuteriu 2 µL de probă s-a amestecat cu 25 µL de PBS în oxid de deuterium, pD 7.6. Momentele de timp de marcare constituiau 30, 300, 3000 sau 9000 de secunde. După timpul prestabilit, 25 µL de amestec pentru marcare s-au adăugat la 40 µL de soluţie tampon de stopare rece (8M uree, 100 mM TCEP, 0,02% dodecilmaltozidă). Proba stinsă a fost incubată la 1,5°C, timp de 2 min. Apoi 55 µl au fost injectate în camera de răcire a coloanei, în care proba a fost trecută prin coloana cu pepsină şi peptidele rezultate erau încărcate în coloana de captare. Peste trei minute a fost pornit gradientul analitic şi spectrometrul de masă.

O probă complet deuterată a fost generată prin incubarea a 2 µl de hLAG3 cu 108 µL de tampon denaturant deuterat (uree 4M, 100 mM TCEP, 0,01% DDM in oxid de deuteriu 99,5%). Proba a fost incubată la 37°C peste noapte. Apoi 55 µL au fost injectate direct în camera coloanei şi datele erau obţinute ca mai înainte.

Analiza datelor

Datele LC-MS/MS au fost primite pentru un eşantion nemarcat şi pentru ele s-a realizat căutarea până la marcarea cu deuteriu pentru a confirma scindarea cu succes a proteinelor şi pentru a primi lista peptidelor. Datele au fost căutate în baza de date, folosind algoritmul de căutare Proteome Discoverer 1.4 şi SEQUEST HT (ThermoFisher Scientific). Baza de date pentru proteină utilizată reprezenta o secvenţă LAG3 umană-His, concatenată la baza de date pentru drojdie Saccharomyces cerevisiae.

Datele MS după marcarea cu deuteriu a fost procesată cu HD Examiner (Sierra Analytics). Masa şi timpul de retenţie, selectate cu software pentru fiecare peptidă, au fost confirmate manual.

Rezultate

Reziduurile de LAG3 umane, protejate de anticorpii 22D2, 4A10 şi 11C9, când sunt legat cu proteina LAG3, sunt ilustrate in fig. 3, 4 (a-c) şi 5 (a-b).

Exemplul 9: KinExA celular

Afinităţile anticorpilor anti-LAG3 pentru LAG3 au fost determinate folosind analiza celulară de excludere cinetică (KinExA). KinExA celulară poate fi utilizată pentru a măsura afinitatea unei molecule pentru un partener de legare pe suprafaţa celulară (Rathanaswami et al. Analylitical Biochemistry, no 373(1), 2008, p. 52-60; Xie et al. J. Immunol. Methods, no 304 (1-2), 2005, p. 1-14). In acest caz, celulele BaF/3 au fost transfectate stabil cu proteine LAG3 umane şi de maimuţă Cynomolgus. Celulele transfectate sau linia de celule de control parentale BaF/3 au fost cultivate până la o densitate de $1,7x10^6$ până la $3,2x10^6$ celule pe mL la 37°C, 120 rpm, 5% $C0_2$, in 1X mediu RPMI 1640 cu 10% FBS, 10 ng/mL IL-3 şi 5 µg/mL de puromicină. Celulele au fost concentrate, amestecate cu 15 pM sau 150 pM de anticorp in medii pentru cultivarea celulelor şi apoi incubate timp de 24 până la 48 ore la temperatura camerei cu rotaţie de la 20 până la 30 rpm. Celulele au fost prezente intr-o concentraţie maximală de $2x10^7$ celule per ml (BaF/3 parentale sau transformate cu LAG3 de la maimuţă cynomolgus) sau $1x10^7$ celule per ml (transfectanţi cu LAG3 umane) şi au fost diluate în serii din 18 reprezentanţi de 2 ori. Celulele au fost sedimentate şi anticorpul liber în supernatant a fost determinat folosind dispozitivul KinExA 3200 (Sapidyne, Idaho, SUA). Dispozitivul lega anticorpul liber cu granulele de polimetilmetacrilat (Sapidyne), care au fost acoperite cu $F(ab')_2$ de capră anti-FcΓ (Jackson

ImmunoResearch Laboratories, Pennsylvania, SUA). Anticorpul pe granule a fost marcat cu 1,5 µg/ml conjugat cu anticorpi Alexa Fluor® 647 de capră anti-$(Fab')_2$ uman (Jackson ImmunoResearch Laboratories), spălat şi semnalul fluorescent a fost citit folosind KinExA™ 3200. Datele pentru concentraţiile de fiecare anticorp 15 pM şi 150 pM au fost supuse aproximaţiei simultane folosind KinExA™ Pro n-Curve Analysis software versiunea 4.0.11 (Sapidyne).

Măsurarea afinităţii KinExA

Tabelul 12

	K_D pentru LAG3 umană		K_D pentru LAG3 de maimuţă cynomolgus	
	K_D (pM)	n	K_D (pM)	n
Himera 22D2	3	2	11	2
VH6/VL3 Hu22D2 (Ab 5)	6	2	25	2
VH6/VL3 N55S Hu22D2 (Ab 7)	10	2	11	2
VH6/VL3 N55Q Hu22D2 (Ab 8)	11	2	16	2
VH6/VL3 N55D Hu22D2 (Ab 6)	2	3	12	3

Exemplul 10. Efectul anticorpilor anti-LAG3 asupra celulelor hibridomului cu celule T murin 3A9, care exprimă LAG3 umane.

Capacitatea anticorpilor anti-LAG3 de a amplifica activarea celulelor T antigen specifice a fost studiată într-o versiune modificată a unui test de activare a celulelor T, descris anterior (Workman et al. Eur. J. Immunol., no 32, 2002, p. 2255-2263).

Hibridomul T celular murin (3A9) specific pentru HEL-peptida$_{48-63}$ a fost stimulată cu MHCII $^+$, care coincide după halotip, tratat cu HEL peptida$_{48-63}$ liniei B celulare (LK35.2) şi eliberarea IL-2 a fost evaluată în calitate de date de ieşire pentru activarea antigen specifică a celulelor T. Răspunsul celulelor T 3A9 la celulele LK35.2, tratate cu HEL peptidă$_{48-63,}$ a fost dependent de doză.

Liniile de T celule 3A9, supraexprimă stabil LAG3 murină sau umană, au fost generate prin transducţie retrovirală. S-a demonstrate, că MHC2 de şoarece pe celulele LK35.2 pot interacţiona cu LAG3 atât umane, cât şi murine, având drept rezultat o reducere semnificativă a producerii de IL-2 antigen specifice, la concentraţii suboptimale de activare a celulelor T. Efectul maximal al activităţii LAG3 s-a observat la titrarea HEL-peptidei$_{48-63}$ intr-o concentraţie de 31,2 nM. Efectul inhibitor al supraexpresiei LAG3 nu a fost observat cand se utilizează B celule LK35.2, tratate cu doze mai mari de peptide (corespunzătoare >100 nm). Prin tratarea cu 10 µg/ml de un anticorp murin anti-LAG3 disponibil comercial, C9B7W, nivelurile de IL-2 au fost restabilite până la nivelurile în celulele 3A9 cu vector.

Pentru a evalua efectul anticorpilor anti-LAG3 in acest test, celulele T 3A9, care supraexprimau LAG3 murină sau umană (100.000 per godeu), au fost pretratate cu anticorpi anti-LAG3 (diluate in serie în diluţii triple de la 10 µg/mL), timp de 30 de min la 37°C, şi se stimulau cu celule LK35.2 (33,333 per godeu), tratate cu 31,2 nM HEL-peptidă$_{48-63}$. După stimularea timp de 24 ore la 37°C şi 5,0% CO_2, secreţia IL-2 a fost evaluată în supernatantele de cultură în mezoscară. Inhibarea LAG3 cu un anticorp antagonist restabilea funcţia celulelor T, ceea ce conducea la restabilirea producţiei de IL-2 intr-o manieră dependentă de doză. Producţia de IL-2 nu se restabilea, cand celulele 3A9 erau pretratate cu anticorpi de control izotipici. Capacitatea supraexpresiei LAG3 de a suprima secreţia IL-2, legată de restabilirea IL-2 după tratamentul cu anticorpi anti-LAG3, validează acest test in calitate de instrument de screening fiabil. In tabelul 13 sunt prezentate EC_{50} pentru restabilirea IL-2 folosind sistemul hLAG3-3A9 pentru anticorpii murini anti-LAG3 umană.

Anticorpii murini anti-LAG3 umană stimulează producţia de IL-2 in sistemul de T celule hLAG3- 3A9

Tabelul 13

Anticorpul	Diapazonul EC_{50}, nM (n)
LB145.22D2.E1.1D1	1,06-1,65 (2)
LB148.19E8.G1.1A1	1,74-1,83 (2)
LB148.11C9.1C1	3,56-4,06 (2)

LB148.4A10.1H1	2,83-2,96 (2)
Himeră 22D2	0,69-1,91 (5)
Hu22D2 VH6/VL3 (Ab 5)	0,57-1,07 (6)
Hu22D2 VH6/VL3 N55S (Ab 7)	0,45-1,27 (6)
Hu22D2 VH6/VL3 N55D (Ab 6)	0,47-1,01 (6)
Hu22D2 VH6/VL3 N55Q (Ab 8)	0,72-1,08 (6)

Exemplul 11: Blocarea legării LAG3/MHC clasa II pe celulele Daudi.

Clonele murine anti-LAG3 umană şi clonele umanizate anti-LAG3 au fost testate pentru capacitatea lor de a bloca interacţiunea hLAG3 cu MHC de clasa II umane. Celulele Daudi (ATCC # CCL-213) au fost utilizate ca linie de celule pozitive pentru expresia MHC clasa II umane. Celulele Daudi au fost blocate cu 10 µg/mL de IgG de capră în HBSS şi 2% BCS pe gheaţă, timp de 30 min şi $0,5x10^6$ celule/probă au fost porţionate în alicote pe o placă cu 96 de godeuri cu tampon în formă de V şi tamponul de blocare s-a eliminat. Clonele LB145.22D2.E1.1D1, LB148.19E8.G1.1A1, LB148.4A10.1H1, и LB148.11C9.1C1 и hu22D2 VH6/VL3, hu22D2 VH6/VL3 N55Q, hu22D2 VH6/VL3 N55S, hu22D2 VH6/VL3 N55D şi 22D2 himeric au fost diluate in serie incepand de la 20 µg/mL în HBSS/2% BCS şi preincubate cu 2 µg/mL de LAG3 umană-huFc sau LAG3 umană-huFc biotinilată în plăci de polipropilenă cu 96 de godeuri cu fund în formă de U într-un volum final de 100 µL şi incubate pe gheaţă, timp de 30 min. După preincubare la celulele Daudi s-a adăugat un amestec de supernatanţi de LAG3 umană-Fc anticorp şi s-au incubat, timp de 45 min pe gheaţă. Celulele au fost sedimentate prin centrifugare la 1200 rpm şi spălate de două ori cu HBSS/2% BCS. Legarea LAG3-Fc umane a fost detectată folosind conjugatul $F(ab)'_2$ de capră anti-IgG umane cu PE (Southern Biotech, nr. cat #) in diluţie de 1:200 pentru huLAG3-huFc neconjugat sau în diluţie de 1:500 de streptavidină-PE pentru huLAG3- huFc biotinilată în volum de colorare 100 µl şi s-a incubat pe gheaţă, timp de 20 min. Celulele au fost spălate de două ori, cum este descris mai sus, s-au resuspendat in HBSS/2% BCS şi au fost citit pe FACSCalibur. In Tabelul 14 este prezentat generalizat IC_{50} pentru blocada MNC clasa II cu clonele anticorpilor murini anti-LAG3 umană.

Anticorpii umanizaţi anti-LAG3 umană (VH6/VL3, VH6/VL3 N55D, VH6/VL3 N55Q, VH6/VL3 N55S şi 22D2 himeric) au fost studiaţi pentru capacitatea lor de a bloca interacţiunea hLAG3 cu MHC clasa II uman, cum este descris mai sus. S-a folosit LAG3 umană-huFc biotinilată, folosind streptavidină-PE.

Anticorpii murini anti-LAG3 umană blochează interacţiunea MHC clasa II umană cu proteină recombinantă LAG3 umană-Fc

Tabelul 14

Anticorp	IC_{50} (нМ)
LB145.22D2.E1.1D1	2,1
LB148.19E8.G1.1A1	2,8
LB148.11C9.1C1	2,0
LB148.4A10.1H1	1,9
22D2 himeră	2,5
Hu22D2 VH6/VL3 (Ab 5)	2,6
Hu22D2 VH6/VL3 N55S (Ab 7)	2,1
Hu22D2 VH6/VL3 N55D (Ab 6)	2,4

Hu22D2 VH6/VL3 N55Q (Ab 8)	2,5

Exemplul 12: Legarea clonelor anti-Lag3 cu celulele T, izolate din sânge uman şi de maimuţă *cynomolgus*.

Legarea clonelor mAb anti-LAG3 cu celulele T primare a fost evaluată folosind celule mononucleare din sângele periferic (PBMC) uman şi de la maimuţă *cynomolgus* (cyno). Sangele uman a fost obţinut de la donatori locali; sângele de la maimuţă *cynomolgus* a fost livrat de Bioreclamation. PBMC au fost izolate din sange integral folosind centrifugarea in gradient de densitate Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare, nr. cat # 17-1440-03) la 524xg, timp de 40 de min. PBMC a fost colectat de pe suprafaţa contactului mediu:plasmă şi s-a spălat de 2 ori cu tampon fosfat-salin (PBS). Hematiile restante au fost lizate utilizând soluţie de clorură de amoniu-potasiu pentru liza hematiilor (ACK, GIBCO, nr. cat # Al 0492-010). PBMS de la maimuţă cynomolgus sau umane (3 x 10^6/ml) au fost stimulate cu 4 μg/mL PHA (Sigma, L2769) timp de 48 ore şi 20 ore, respectiv. Pentru analiza prin citometrie in flux s-au folosit 1x10^6 PBMC activate cu PHA pentru colorare in 50 μL de tampon pentru colorare FACS (BD, nr. cat # 554657). Clonele mAb anti-LAG3 sau controalele izotipice respective au fost incubate cu PBMS umane sau de la maimuţe cynomolgus şi apoi s-a realizat detectarea utilizând anticorpi de capră anti- IgG murine cu PE (BD 550589). In calitate de marker fenotipici s-a utilizat anticorp murin anti-CD3 uman cu Pacific blue (BD 558124, clona SP34-2), anticorp murin anti-CD4 uman cu PerCP (BD 550631, clona L200) şi anticorp murin anti-CD8 uman cu APC-CY7 (BD 557834, clona SK1). Obţinerea probelor s-a realizat pe un citometru în flux LSR II şi datele au fost analizate utilizând software FlowJo 10.0.6 (Tree Star, Inc.).

Analiza citometrică în flux a relevat legarea cu toate clonele analizate anti-LAG3 cu celulele T primare umane şi de la maimuţa cynomolgus. EC_{50} pentru legarea celulelor $CD4^+$ şi $CD8^+$ T au fost determinate pentru anticorpii 22D2 umanizaţi şi sunt generalizaţi în tabelul 15. Datele corespund la 3 donatori umani şi 3 donatori – maimuţe cynomolgus după stimulare cu 4 μg/mL PHA timp de 40 de ore inainte de colorare.

EC50 pentru legarea cu celulele $CD4^+$ şi $CD8^+$ T umane şi de la maimuţă *cynomolgus*

Tabelul 15

	(EC50, пМ)			
	LAG-3 umană		LAG-3 de maimuţă *cynomolgus*	
	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD4^+$	$CD8^+$
Hu22D2 VH6/VL3 N55S (Ab 7)	57	49	35	41
Hu22D2 VH6/VL3 N55D (Ab 6)	39	33	30	30
Hu22D2 VH6/VL3 N55Q (Ab 8)	41	35	27	31

Exemplul 13: Efectul tratamentului cu anticorp anti-LAG3 umană +/- tratament anti-PD-1 asupra producţiei de IL-2 in PBMC umane stimulate cu SEB.

Analizele celulelor T primare – in primul test s-a studiat funcţia de blocare a LAG3 separat sau în combinaţie cu un agent anti-PD-1 în vederea creşterii producţiei de IL-2 de celulele T după activarea PBMC umane cu SEB (fig. 7). Neutralizarea activităţii LAG3, separat şi în prezenţa agenţilor anti-PD-1, a condus la o producţie sporită de IL-2. Sunt prezentate exemple de cantităţi de IL-2 mezoscalare de la 2 donatori intr-o titrare a dozei de anticorp anti-LAG3. Producţia amplificată cu Hu22D2 de IL-2, PBMC stimulate cu SEB de 1,54 ori (intervalul de 1,15…2,36 ori, n = 8), comparativ cu controlul izotipic şi în combinaţie cu agentul anti-PD1 de 1,45 ori (intervalul de 1,15…2,36 ori, n = 4 la 10 sau 0,3 μg/mL de agent anti-PD1), comparativ cu agentul anti-PD1 plus controlul izotipic, Hu22D2 separat sau în combinaţie cu un agent anti-PD1, a demonstrat o activitate comparabilă cu anticorpul anti-LAG3 de referinţă. Hu2D2 reprezintă Ab6. α-PD-1 reprezintă un anticorp monoclonal complet uman IgG4-anticorp anti-PD1. Anticorpul de referinţă anti-LAG3 reprezintă un anticorp monoclonal complet uman IgG4-anticorp anti-LAG3 umană, care se leagă la bucla suplimentară LAG3 umană.

Exemplul 14: Efectul tratamentului cu hu22D2 +/- tratamentul anti-PD-1 asupra producţiei IFN-gamma şi TNFα in PBMC umane stimulate cu MLR.

Un sistem MLR a fost, de asemenea, folosit pentru studierea activităţii hu22D2 in celulele T primare. PBMC umane au fost stimulate cu celule dendritice, derivate din monocite de la un alt donator diferit, ceea ce conduce la activarea celulelor T, datorită nepotrivirii MHC. În această analiză s-a observat un grad înalt de variabilitate a răspunsurilor donatorilor. Cu toate acestea, datele preliminare au demonstrat că neutralizarea activităţii LAG3, separat şi în prezenţa anticorpului anti-PD-1, amplifica activarea celulelor T la doi din cei trei donatori la evaluarea după producţia IFN-Γ şi TNF-α (fig. 8). Hu2D2 reprezintă Ab6.

Exemplul 15: Analiza farmacocinetică şi farmacodinamică a anticorpului anti-LAG3 la maimuţe *cynomolgus*.

S-a evaluat profilul farmacocinetic şi farmacodinamic al AB6 la maimuţe *cynomolgus*. Modalităţile, care implicau îngrijirea şi utilizarea animalelor in studiu, au fost examinate şi aprobate. In procesul studiului îngrijirea şi utilizarea animalelor s-a realizat in conformitate cu principiile, enunţate în Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC), Animal Welfare Act, the American Veterinary Medical Association (AVMA) Euthanasia Panel on Euthanasia, и Institute for Laboratory Animal Research (ILAR) Guide to the Care and Use of Laboratory Animals.

S-au folosit 25 de maimuţe *cynomolgus* masculi naive de origine chineză (4,0…7,0 kg la momentul dozării). Animalele au fost observate de două ori pe zi. In plus, animalele au fost observate la fiecare moment de colectare a sangelui. Greutăţile corporale au fost înregistrate o dată inainte de fiecare caz de dozare.

In cadrul studiului în fiecare dintre cele 5 grupe erau repartizaţi câte 5 masculi. Animalelor din toate grupele s-au administrat 5 doze de articole de testare sau de control i/v prin vena cefalică, timp de 10 min. Dozele pentru grupe constituiau 0,03 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg şi 30 mg/kg. Probele pentru studiul farmacocineticii au fost colectate de la toate animalele în ziua 1: până la administrarea dozei şi peste 15 min şi peste 1, 4, 8, 24 (2 zile), 48 (3 zile) şi 96 (5 zile) ore după administrarea dozei. Probele au fost colectate, de asemenea, in ziua 8: până la administrarea dozei şi peste 1, 8, 24 (9 zile), 48, (10 zile), 120 (13 zile) şi 168 (15 zile) ore după administrarea dozei. Toate probele au fost prelucrate pentru obţinerea plasmei şi s-au păstrat depozitate congelate la -70°C ± 10°C până la analiză. Colectarea probelor pentru studiul farmacodinamicii s-a realizat de la toate animalele în ziua 1: până la administrarea dozei şi peste 15 minute şi peste 1, 4, 8, 24 (2 zile), 48 (3 zile) şi 96 (5 zile) ore după administrarea dozei. Probele au fost colectate, de asemenea, în ziua 8: până la administrarea dozei şi peste 1, 8, 24 (9 zile), 48 (10 zile), 120 (13 zile) şi 168 (15 zile) ore după administrarea dozei. Toate probele au fost prelucrate pentru obţinerea plasmei şi s-au păstrat depozitate congelate la -70°C ± 10°C până la analiză.

Anticorpul general şi liber (anticorpul nelegat şi parţial legat) a fost evaluat prin două teste diferite: testul universal şi testul de captare a antigenului, respectiv. Datele din aceste evaluări sunt prezentate în fig. 9 (rezultatele testului de captare a Ag) şi în fig. 10 (rezultatele testului universal). Clearance-ul şi volumul de distribuţie în starea de echilibru pentru fiecare nivel de doză au fost estimate şi sunt prezentate în tabelul 16 (test de captare a antigenului) şi în tabelul 17 (test universal). Diferenţele dintre parametrii clearance-ului şi volumului de distribuţie au demonstrat, că o parte din anticorpul Ab6 a interacţionat cu ţinta lui la maimuţa cynomolgus.

Analiza captării antigenului LAG3 - clearance-ul Ab6 şi volumul de distribuţie în starea de echilibru (Vss) in doze diferite

Tabelul 16

Doza (mg/kg)	Clearance-ul (mL/h/kg)	Vss (mL/kg)
0,03	0,94	47
0,3	0,36	48,9
1	0,33	56,1
10	0,26	60,9
30	0,26	66,5

Datele de captare a antigenului au detectat anticorpul general în probă. Aceste date privind anticorpul de captare (datele nu sunt prezentate) au demonstrat o diferenţă de 23 de ori a clearance-ului in intervalul de doze studiate (0,003 mg/kg … 30 mg/kg) (Tabelul 16).

Analiza anticorpului total - clearance-ul Ab6 şi volumul de distribuţie în starea de echilibru (Vss) la diferite doze

Tabelul 17

Doza (mg/kg)	Clearance-ul (ml/h/kg)	Vss (ml/kg)
0,03	0,94	47
0,3	0,36	48,9
1	0,33	56,1
10	0,26	60,9
30	0,26	66,5

Datele privind anticorpul total au detectat anticorpul totală în probă. Aceste date privind anticorpul total (fig. 9) a demonstrat o diferenţă de 3,6 ori a clearance-ului in intervalul de doze investigate (0,003 mg/kg…30 mg/kg) (Tabelul 17).

A fost evaluată concentraţia totală de Ab6 la maimuţele cynomolgus în doze de 0,03 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg şi 30 mg/kg în timp. Datele acestei evaluări sunt prezentate în fig. 10. Pe măsură creşterii dozei, clearance-ul anticorpului la subiecţi se reducea. Datele concentraţiei normalizate la doza de Ab6 în timp sunt prezentate în fig. 11. La moment de timp mai tardive după a doua administrare i/v a bolusului de Ab6 se producea reducerea expoziţiei, care indică o imunogenitate potenţială împotriva anticorpului.

Eliminarea anticorpului Ab6, mediată de ţinta LAG3, a fost observată la studierea concentraţiei de anticorp la maimuţe în timp. Pentru descrierea profilurilor concentraţiei-timp pentru Ab6 a fost obţinut un model PK cu două compartimente cu parametri liniari şi neliniarii (Vmax, Km) ai clearance-ului. Aceste date sunt prezentate in fig. 12.

Toate referinţele, citate în prezenta descriere, sunt încorporate în prezenta descriere în calitate de referinţă, ca şi cum fiecare publicaţie individuală, intrare în baze de date (de exemplu, secvenţele GenBank sau intrările în GenelD), cererea de brevet sau brevetul sunt incluse specific şi individual prin referinţă. Această declaraţie de încorporare prin referinţă presupune, că afirmarea despre incorporare în calitate de referinţă, conform 37 C.F.R. 1,57 (b) (1), se referă la fiecare publicaţie individuală, intrare în baze de date (de exemplu, secvenţele GenBank sau intrările în GenelD), cerere de brevet sau brevete de invenţie, fiecare dintre care fiind identificat in mod clar, în conformitate cu 37 C.F.R. 1,57 (b) (2), chiar şi în cazul în care o astfel de citare nu este imediat adiacentă la o declaraţie dedicată de încorporare prin referinţă.

Includerea declaraţiilor speciale de incorporare prin referinţă, dacă este cazul, în descriere în nici un mod nu reduce semnificaţia acestei afirmaţii generale de încorporare prin referinţă. Prin citarea referinţelor în prezenta descriere nu se intenţionează de a recunoaşte faptul, că referinţa reprezintă stadiul tehnicii pertinent, şi nici nu constituie nici o admitere cu privire la conţinutul sau datele acestor publicaţii sau documente.

Volumul prezentei invenţii nu este limitat de variantele de realizare concrete, dezvăluite in prezenta descriere. Întradevăr, diferite modificări ale invenţiei, adiţional la modificările dezvăluite în prezenta descriere, vor deveni evidente specialiştilor în domeniu din descrierea anterioară şi figurile anexate. Astfel de modificări se intenţionează să se încadreze in volumul revendicărilor anexate.

Descrierea prezentată anterior este considerată a fi suficientă pentru a permite unui specialist în domeniu să implementeze invenţia în practică. Diferite modificări ale invenţiei, adiţional la modificările, dezvăluite în prezenta descriere, vor deveni evidente specialiştilor în domeniu din descrierea anterioară şi se încadrează în volumul revendicărilor anexate.

LISTA SECVENȚELOR

<110> MERCK, SHARP & DOHME CORP.

<120> ANTICORPI ANTI-LAG3 SI FRAGMENTE DE LEGARE LA ANTIGEN
<130> 23791

<140>
<141>

<150> 62/171,319
<151> 2015-06-05

<150> 62/039,081
<151> 2014-08-19

<160> 470

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 408
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 1
atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtgg ttataggaat caattcagag
60

gttcagctgc tccagtctgg ggcagaactt gtgaggtcag gggcctcagt caagttgtcc
120

tgcacagcct ctggcttcaa cattgaagac tactatatgc actggatgaa acagaggcct
180

gaacagggcc tggagtggat tggatggatt gatcctgtga atggtgatac tgaatatgcc
240

ccgaagttcc agggcaaggc cactatgact gcagacacat cctccaacac agcctaccta
300

cacctcaaca gcctgacatc tgaggacact gccgtctatt actgtaattt ctatgatggt
360

tacctctttg ctttctgggg ccaagggacc ctggtcactg tctctgca
408

<210> 2
<211> 136
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 2
Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Ile Gly
1 5 10 15

Ile Asn Ser Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
20 25 30

Ser Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35 40 45

Glu Asp Tyr Tyr Met His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
130 135

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 3
Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 4
Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 5
<211> 8
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 5
Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe
1 5

<210> 6
<211> 396
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 6
atgaggtgcc tagctgagtt cctggggctg cttgtgctct ggatccctgg agccattggg
60

gatattgtgc tgactcaggc tgcaccctct gtacctgtca ctcctggaga gtcagtgtcc
120

atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtgatg gcaacactta tctgtattgg
180

ctcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctcctgatat atcggatgtc caaccttgcc
240

tcaggggtcc cagacaggtt cagcggcagt gggtcaggaa ctgttttcac actgagaatc
300

agcagactgg aggctgagga tgtgggtatt tattactgta tgcaacatct agaatatcct
360

ttcacgtttg gaggggggac caagctggaa ataaaa
396

<210> 7
<211> 132
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 7
Met Arg Cys Leu Ala Glu Phe Leu Gly Leu Leu Val Leu Trp Ile Pro
1 5 10 15

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

Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser
35 40 45

Leu Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Leu Leu Gln Arg
50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Val Phe

85 90 95

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

Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Glu Ile Lys
130

<210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 8
Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 9
<211> 8
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 9
Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 10
Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 11
<211> 414
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<23> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 11
atgggatgga gctggatctt tcttttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccgttgccag
60

atccgactgc agcagtctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatatcc
120

tgcaaggctt ctgggtcctc cttcactgac tactatataa actgggtgaa gcagaagcct
180

ggacagggac ttgagtggat tggatggatt tatcctggaa gcggtaattc tatctacaat
240

gagaacttca aggccaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg
300

catctcagca gcctgacatc tgaggacact gctgtctatt tctgtgcaag agaggctgat
360

tacgacgatg ctttggacta ctggggtcaa ggaacctcgg tcaccgtctc ctca
414

<210> 12
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 12
Met Gly Trp Ser Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val Arg Cys Gln Ile Arg Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Ser Ile Tyr Asn
65 70 75 80

Glu Asn Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 13
<211> 10

<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 13
Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn
1 5 10

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 14
Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Ser Ile Tyr Asn Glu Asn Phe Lys
1 5 10 15

Ala

<210> 15
<211> 10
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 15
Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 16
<211> 384
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 16
atggtatcca cacctcagtt ccttgtattt ttgcttttct ggattccagc ctccagaggt
60

cacatcttgc tgactcagtc tccagccatt ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt
120

ttctcctgca gggccagtca gagcattggc acaagcatac actggtatca gcaaagaaca
180

aatggttctc caaggcttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttcc
240

aggtttagtg gcagtggatc agggacagat tttactctta gcatcaacag tgtggagtca
300

gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtaatagct ggccaacgta cacgttcgga
360

gggggggacca agctggaaat aaaa
384

<210> 17
<211> 128
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 17
Met Val Ser Thr Pro Gln Phe Leu Val Phe Leu Leu Phe Trp Ile Pro
1 5 10 15

Ala Ser Arg Gly His Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser
20 25 30

Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Ile Gly Thr Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn
85 90 95

Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
100 105 110

Ser Trp Pro Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 18
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser Ile His
1 5 10

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>

<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 19
Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
1 5

<210> 20
<211> 10
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 20
Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Thr Tyr Thr
1 5 10

<210> 21
<211> 426
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 21
atgagatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt caactcccag
60

gtccaactgc agcagcctgg ggctgagctt gtgatgcctg gggcttcagc gaagatgtcc
120

tgcaaggctt ctggctacac actcactgac tactggatgc actgggtgaa gcagaggcct
180

ggacaaggcc ttgagtggat cggagcgatt gatatttctg atagttattc tagctacaat
240

caaaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacgaat cctccagcac agcctacatg
300

cagctcacca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag atccccctttc
360

tacaatagta gaggggggaa ctactttgac tactggggcc aaggcaccac tctcacagtc
420

tcctca
426

<210> 22
<211> 142
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 22
Met Arg Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

```
Val Asn Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Met
            20                  25                  30

Pro Gly Ala Ser Ala Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu
        35                  40                  45

Thr Asp Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Ile Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Asn
65                  70                  75                  80

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

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr
        115                 120                 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140


<210> 23
<211> 10
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 23
Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr Trp Met His
1               5                   10


<210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 24
Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1               5                   10                  15

Gly



<210> 25
<211> 14
<212> PRT
<213> secventa artificiala
```

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 25
Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 26
<211> 384
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 26
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt
60

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc
120

atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca
180

gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca
240

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa
300

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttcctccgtg gacgttcggt
360

ggaggcacca agctggaaat caaa
384

<210> 27
<211> 128
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 27
Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
35 40 45

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 28
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 29
Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 30
<211> 10
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 30
Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 31
<211> 447
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 31
atgggatgga cctggatctt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag
60

gtcctgctgc tacagtctgg acctgaactg gtgaagcctg ggacttcagt gaaaatcccc
120

tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagcgccat
180

ggaaagggcc ttgagtggat tggagatatt aatccaaaca atggtggtac tatctacagt
240

cagaaattca agggcaaggc cacattgact gttgacaagt cctccagcac agccttcatg
300

gagctccgca gcctgacatc tgaggacact gcagtctatt tctgtgcaag gaactatagg
360

tggtttggtg ctatggacca ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcagccaaa
420

acaacagccc catcggtcta tccactg
447

<210> 32
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipetida sintetica

<400> 32
Met Gly Trp Thr Trp Ile Phe Leu Phe Phe Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1   5   10   15

Val Leu Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
            20   25   30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
    50   55   60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65   70   75   80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
            100   105   110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
        115   120   125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
    130   135

<210> 33
<211> 5
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 33
Asp Tyr Asn Val Asp
1 5

<210> 34
<211> 17
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 34
Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 35
Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His
1 5 10

<210> 36
<211> 547
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 36
atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ttccactggt
60

gacattgtgt tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctccagggca gagggccacc
120

atttcctgca aggccagtca aagtcttgat tatgaaggtg atagtgatat gaattggtac
180

caacagaaac caggacagcc acccagactc ctcatctctg gtgcatccaa tctagagtct
240

gggatcccag ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcactgt taacatccat
300

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtactga ggatcctcgg
360

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc
420

atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg
480

aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa
540

aatggcg
547

<210> 37
<211> 131
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida Sintetica

<400> 37
Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

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

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

Leu Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
    50 55 60

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

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
                85 90 95

Val Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
            100 105 110

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
        115 120 125

Glu Ile Lys
    130

<210> 38
<211> 15

<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 38
Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Asp Met Asn
1 5 10 15

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 39
Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 40
Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Arg Thr
1 5

<210> 41
<211> 447
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 41
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

```
Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

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

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350
```

```
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

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

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445


<210> 42
<211> 218
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
            20                  25                  30

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

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

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

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

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110

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

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
```

130 135 140

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

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

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

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

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

<210> 43
<211> 440
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 43
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

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

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

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

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

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

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

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

```
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145                 150                 155                 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
                165                 170                 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
            180                 185                 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
        195                 200                 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
    210                 215                 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225                 230                 235                 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
                245                 250                 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
            260                 265                 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
        275                 280                 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
    290                 295                 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305                 310                 315                 320

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
                325                 330                 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
            340                 345                 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
        355                 360                 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
    370                 375                 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385                 390                 395                 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
                405                 410                 415
```

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 44
<211> 214
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu 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> 45
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 45
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 46
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 46
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct
120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac
180

ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacagc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg
300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg
360

agctttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc
420

<210> 47
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 47
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 48
<211> 420

<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 48
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct
120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac
180

ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacagc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg
300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg
360

tattttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc
420

<210> 49
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 49
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1   5   10   15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
            20   25   30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
    50   55   60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65   70   75   80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
            100   105   110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 50
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 50
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct
120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac
180

ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacagc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg
300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg
360

caatttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc
420

<210> 51
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 51
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 52
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 52
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct
120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac
180

ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca gcggcggcac catctacagc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg
300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg
360

tggtttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc
420

<210> 53
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 53
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 54
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 54
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct
120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac
180

ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaacg atggcggcac catctacagc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg
300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg
360

tggtttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc
420

<210> 55
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 55
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 56
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 56
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct
120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac
180

ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacagc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg
300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg
360

tggtttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc
420

<210> 57
<211> 131
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 57
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

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

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

Leu Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

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

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Val Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125

Glu Ile Lys
130

<210> 58
<211> 399
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 58
atgagcgtgc ccacacaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60

gacatcgtgc tgacccagag ccctgctagc ctggctgtga gccctggcca gagagccacc
120

atcagctgca aggccagcca gtccctggac tacgagggcg acagcgacat gaactggtac
180

cagcagaagc ccggccagcc tcccagactg ctgatcagcg gcgcctccaa cctggagagc
240

ggcatccctg ccaggtttag cggcagcgga agcggcaccg acttcaccgt gaacatccac
300

cccgtggaag aggaggacgc cgccacctac tactgccagc agagcacaga ggaccccagg
360

accttcggcg gaggcaccaa gctggagatc aagcgtacg
399

<210> 59
<211> 128
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 59
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Ile Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser
20 25 30

Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Ile Gly Thr Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn
85 90 95

Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser
100 105 110

Ser Tyr Pro Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 60
<211> 390
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 60
atgagcgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60

atcatcctgc tgacccagag ccccgccatt ctgagcgtga gccctggcga gagggtgagc
120

ttcagctgca gggccagcca gagcatcggc accagcatcc actggtacca gcagaggacc
180

aacggcagcc ccaggctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg catcccttcc
240

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttcaccctga gcatcaacag cgtggagagc
300

gaggacatcg ccgactacta ctgccagcag agcagcagct accccaccta caccttcggc
360

ggcggcacca agctggagat caagcgtacg
390

<210> 61
<211> 128
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

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

Asp Ala Arg Cys Ile Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser
20 25 30

Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Ile Gly Thr Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn
85 90 95

Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
100 105 110

Ser Tyr Pro Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 62
<211> 390
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 62
atgagcgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60

atcatcctgc tgacccagag ccccgccatt ctgagcgtga gccctggcga gagggtgagc
120

ttcagctgca gggccagcca gagcatcggc accagcatcc actggtacca gcagaggacc
180

aacggcagcc ccaggctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg catcccttcc
240

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttcaccctga gcatcaacag cgtggagagc
300

gaggacatcg ccgactacta ctgccagcag agcagaagct accccaccta caccttcggc
360

ggcggcacca agctggagat caagcgtacg
390

<210> 63
<211> 132
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 63
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1   5   10   15

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

Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser
        35   40   45

Leu Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Leu Leu Gln Arg
    50   55   60

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Leu Ser Asn Leu Ala
65   70   75   80

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

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

Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        115   120   125

Leu Glu Ile Lys
130

<210> 64
<211> 402
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 64
atgagcgtgc ccacacaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgacaga cgccaggtgc
60

gacattgtgc tgacacaggc cgctcccagc gtgcctgtga cacccggaga gagcgtgagc
120

atcagctgca ggtccagcaa gtccctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg
180

ctgctgcaga gacccggaca gagcccccag ctgctgatct acaggctgtc caacctggcc
240

agcggagtgc ccgacagatt tagcggcagc ggcagcggca ccgtgtttac cctgaggatc
300

agcaggctgg aggccgagga cgtgggcatc tactactgca tgcagcacct ggagtacccc
360

ttcaccttcg gcggcggcac caagctggaa atcaagcgta cg
402

<210> 65
<211> 132
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 65
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

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

Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser
35 40 45

Leu Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Leu Leu Gln Arg
50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Tyr Ser Asn Leu Ala
65 70 75 80

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

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

Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Glu Ile Lys
130

<210> 66
<211> 402
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 66
atgagcgtgc ccacacaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgacaga cgccaggtgc
60

gacattgtgc tgacacaggc cgctcccagc gtgcctgtga cacccggaga gagcgtgagc
120

atcagctgca ggtccagcaa gtccctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg
180

ctgctgcaga gacccggaca gagcccccag ctgctgatct acaggtactc caacctggcc
240

agcggagtgc ccgacagatt tagcggcagc ggcagcggca ccgtgtttac cctgaggatc
300

agcaggctgg aggccgagga cgtgggcatc tactactgca tgcagcacct ggagtacccc
360

ttcaccttcg gcggcggcac caagctggaa atcaagcgta cg
402

<210> 67
<211> 142
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 67
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Met
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Ala Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu

35 40 45

Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Asn
65 70 75 80

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

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Asn Arg Gly Gly Asn Tyr
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 68
<211> 432
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 68
atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag
60

gtgcagctgc agcagcccgg agccgaactg gtgatgcctg gcgccagcgc caagatgagc
120

tgcaaggcca gcggctacac cctgaccgac tactacatgc actgggtgaa gcagagacct
180

ggccagggcc tggagtggat tggcgccatc gacatctccg acagctacag cagctacaac
240

cagaagttca agggcaaggc caccctcacc gtggacgaga gcagcagcac cgcctacatg
300

cagctgacca gcctcaccag cgaggacagc gccgtgtact actgcgccag gtccccccttc
360

tacaacaaca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cctgaccgtg
420

agctccgcta gc
432

<210> 69
<211> 142
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 69
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Met
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Ala Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu
35 40 45

Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Asn
65 70 75 80

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

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Tyr Arg Gly Gly Asn Tyr
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 70
<211> 432
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 70
atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag
60

gtgcagctgc agcagcccgg agccgaactg gtgatgcctg gcgccagcgc caagatgagc
120

tgcaaggcca gcggctacac cctgaccgac tactacatgc actgggtgaa gcagagacct
180

ggccagggcc tggagtggat tggcgccatc gacatctccg acagctacag cagctacaac
240

cagaagttca agggcaaggc caccctcacc gtggacgaga gcagcagcac cgcctacatg
300

cagctgacca gcctcaccag cgaggacagc gccgtgtact actgcgccag gtccccttc
360

tacaactaca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cctgaccgtg
420

agctccgcta gc
432

<210> 71
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 71
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Ile Arg Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Leu Ile Tyr Asn
65 70 75 80

Glu Asn Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 72
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 72

atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag
60

atcaggctgc agcagagcgg ccccgaactg gtgaaacctg gcgccagcgt gaagatcagc
120

tgcaaggcct ccggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgaa gcagaagccc
180

ggccagggcc tggagtggat tggctggatc taccccggca gcggcaacct gatctacaac
240

gagaacttca aggccaaggc caccctgacc gtggacacca gcagcagcac cgcctacatg
300

cacctgagca gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag agaggccgac
360

tatgacgacg ccctggacta ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc
420

<210> 73
<211> 136
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 73
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
20 25 30

Ser Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35 40 45

Glu Asp Tyr Tyr Met His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Leu Asp Thr Glu Tyr Ala
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
130 135

<210> 74
<211> 483
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 74
atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgcagctgc tgcagagcgg cgctgaactg gtgagaagcg gcgccagcgt gaagctgagc
120

tgcaccgcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actggatgaa gcagagaccc
180

gagcagggcc tggagtggat cggctggatc gaccccgtga acctggacac cgagtacgcc
240

cccaagttcc agggcaaggc caccatgacc gccgacacca gcagcaacac cgcctacctg
300

cacctgaaca gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctacgacggc
360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgagcgccgc tagcaacttc
420

tacgacggct acctgttcgc cttctggggc cagggcacac tggtgaccgt gagcgccgct
480

agc
483

<210> 75
<211> 136
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 75
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1   5   10   15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
            20   25   30

Ser Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
        35   40   45

Glu Asp Tyr Tyr Met His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
    50   55   60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Val Asp Thr Glu Tyr Ala
65   70   75   80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
130 135

<210> 76
<211> 414
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 76
atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgcagctgc tgcagagcgg cgctgaactg gtgagaagcg gcgccagcgt gaagctgagc
120

tgcaccgcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actggatgaa gcagagaccc
180

gagcagggcc tggagtggat cggctggatc gaccccgtga acgtcgacac cgagtacgcc
240

cccaagttcc agggcaaggc caccatgacc gccgacacca gcagcaacac cgcctacctg
300

cacctgaaca gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctacgacggc
360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgagcgccgc tagc
414

<210> 77
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 77
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 78
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 78
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc
120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac
180

ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca gcggcggcac catctactcc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg
300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg
360

agcttcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc
420

<210> 79
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>

<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 79
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 80
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 80
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc
120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac
180

ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca gcggcggcac catctactcc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg
300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg
360

tatttcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc
420

<210> 81
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 81
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 82
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 82
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc
120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac
180

ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca gcggcggcac catctactcc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg
300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg
360

caattcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc
420

<210> 83
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 83
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 84
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 84
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc
120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac
180

ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaacg atggcggcac catctactcc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg
300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg
360

agcttcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc
420

<210> 85
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 85
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1   5   10   15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
            20   25   30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
    50   55   60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65   70   75   80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
            100   105   110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp
        115   120   125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 86
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 86
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc
120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac
180

ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaacg atggcggcac catctactcc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg
300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg
360

tatttcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc
420

<210> 87
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 87
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 88
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 88
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc
120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac
180

ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaacg atggcggcac catctactcc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg
300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg
360

caattcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc
420

<210> 89
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 89
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 90
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 90
atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag
60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac
180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaaca ccggcggcac catctactcc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg
300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg
360

tggtttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgctagc
420

<210> 91
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 91
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Val Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 92
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 92
atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag
60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac
180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaacg tgggcggcac catctactcc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg
300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg
360

tggtttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgctagc
420

<210> 93
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 93
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Phe Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 94
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 94
atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag
60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac
180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaaca atggcggcac catctactcc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg
300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg
360

ttttttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgctagc
420

<210> 95
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 95
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Ile Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 96
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 96
atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag
60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac
180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaaca atggcggcac catctactcc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg
300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg
360

atctttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgctagc
420

<210> 97
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 97
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1   5   10   15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
            20   25   30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
    50   55   60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65   70   75   80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
            100   105   110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Leu Phe Gly Ala Met Asp His Trp
        115   120   125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 98
<211> 420
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 98
atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag
60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac
180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaaca atggcggcac catctactcc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg
300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg
360

ctgtttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgctagc
420

<210> 99
<211> 138
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 99
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Val Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 100
<211> 417
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 100
atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag
60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac
180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaaca atggcggcac catctactcc
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg
300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg
360

gtgtttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgct
417

<210> 101
<211> 128
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 101
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
35 40 45

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 102
<211> 390
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 102
atgagcgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60

gacatccaga tgacccagac cacaagcagc ctgagcgcct ccctgggcga cagagtgacc
120

atcagctgta gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc
180

gacggcaccg tgaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg cgtgcctagc
240

aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgac tacagcctca ccatcagcaa cctggagcag
300

gaggacattg ccacctactt ctgccagcag ggcgacacac tgcctccttg gaccttcggc
360

ggcggcacca agctggagat caagcgtacg
390

<210> 103
<211> 142
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 103
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Met
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Ala Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu
35 40 45

Thr Asp Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Asn
65 70 75 80

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

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 104
<211> 432
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 104
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcatagccag
60

gtgcagctgc agcagcccgg agctgagctg gtgatgcctg gagccagcgc caagatgtcc
120

tgcaaggcca gcggctacac cctgaccgac tactggatgc actgggtgaa gcagaggcct
180

ggacagggcc tggagtggat cggcgccatc gatatctccg acagctacag cagctacaac
240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacgagt ccagcagcac cgcctacatg
300

cagctgacca gcctgacctc cgaggactcc gccgtgtact actgcgccag gagccccttc
360

tacaactcca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cctgaccgtg
420

agcagcgcta gc
432

<210> 105
<211> 1407
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 105
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga
180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc cagcgccagc
420

acaaagggcc ccagcgtgtt ccctctggcc cccagcagca agagcacatc tggcggaaca
480

gccgccctgg gctgcctcgt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcttggaac
540

tctggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg
600

tacagcctgt cctctgtggt caccgtgcct agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc
660

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagagc
720

tgcgacaaga cccacacctg tccccctgc cctgcccctg aactgctggg cggaccctcc
780

gtgttcctgt tccccccaaa gcccaaggac accctgatga tcagccggac ccccgaagtg
840

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg
900

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagta caacagcacc
960

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac
1020

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccatcg agaaaaccat cagcaaggcc
1080

aagggccagc cccgcgagcc ccaggtgtac acactgcccc ctagccggga cgagctgacc
1140

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtc aagggcttct accccagcga tatcgccgtg
1200

gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc tgtgctggac
1260

agcgacggct cattcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagccg gtggcagcag
1320

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag
1380

tccctgagcc tgagccccgg caaatga
1407

<210> 106
<211> 449
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 106
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

```
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 107
<211> 1407
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 107
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga
180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc cagcgccagc
420

acaaagggcc ccagcgtgtt ccctctggcc cccagcagca agagcacatc tggcggaaca
480

gccgccctgg gctgcctcgt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcttggaac
540

tctggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg
600

tacagcctgt cctctgtggt caccgtgcct agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc
660

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagagc
720

tgcgacaaga cccacacctg tccccctgc cctgcccctg aactgctggg cggaccctcc
780

gtgttcctgt tccccccaaa gcccaaggac accctgatga tcagccggac ccccgaagtg
840

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg
900

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagta caacagcacc
960

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac
1020

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccatcg agaaaaccat cagcaaggcc
1080

aagggccagc cccgcgagcc ccaggtgtac acactgcccc ctagccggga cgagctgacc
1140

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtc aagggcttct accccagcga tatcgccgtg
1200

gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc tgtgctggac
1260

agcgacggct cattcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagccg gtggcagcag
1320

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag
1380

tccctgagcc tgagccccgg caaatga
1407

<210> 108
<211> 449
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 108
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

```
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

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

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

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

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

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
```

385 390 395 400

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 109
<211> 1407
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 109
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga
180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc cagcgccagc
420

acaaagggcc ccagcgtgtt ccctctggcc cccagcagca agagcacatc tggcggaaca
480

gccgccctgg gctgcctcgt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcttggaac
540

tctggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg
600

tacagcctgt cctctgtggt caccgtgcct agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc
660

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagagc
720

tgcgacaaga cccacacctg tccccctgc cctgcccctg aactgctggg cggaccctcc
780

gtgttcctgt tccccccaaa gcccaaggac accctgatga tcagccggac ccccgaagtg
840

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg
900

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagta caacagcacc
960

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac
1020

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccatcg agaaaaccat cagcaaggcc
1080

aagggccagc cccgcgagcc ccaggtgtac acactgcccc ctagccggga cgagctgacc
1140

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtc aagggcttct accccagcga tatcgccgtg
1200

gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc tgtgctggac
1260

agcgacggct cattcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagccg gtggcagcag
1320

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag
1380

tccctgagcc tgagccccgg caaatga
1407

<210> 110
<211> 449
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 110
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

```
Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

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

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

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
```

355 360 365

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 111
<211> 1407
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 111
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga
180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaacc agggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc cagcgccagc
420

acaaagggcc ccagcgtgtt ccctctggcc cccagcagca agagcacatc tggcggaaca
480

gccgccctgg gctgcctcgt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcttggaac
540

tctggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg
600

tacagcctgt cctctgtggt caccgtgcct agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc
660

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagagc
720

tgcgacaaga cccacacctg tccccccctgc cctgcccctg aactgctggg cggaccctcc
780

gtgttcctgt tccccccaaa gcccaaggac accctgatga tcagccggac ccccgaagtg
840

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg
900

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagta caacagcacc
960

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac
1020

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccatcg agaaaaccat cagcaaggcc
1080

aagggccagc cccgcgagcc ccaggtgtac acactgcccc ctagccggga cgagctgacc
1140

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtc aagggcttct accccagcga tatcgccgtg
1200

gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccccc tgtgctggac
1260

agcgacggct cattcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagccg gtggcagcag
1320

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag
1380

tccctgagcc tgagccccgg caaatga
1407

<210> 112
<211> 449
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 112
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35 40 45

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

```
Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
```

325 330 335

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

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 113
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 113
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga
180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc ctctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 114
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 114
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

```
Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300
```

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 115
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 115
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt ccactcccag
60

atgcagctgg tgcagtccgg ccctgaagtg aagaaacccg gcacctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgcg acaggccaga
180

ggccagagac tggaatggat cggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc aggaacgcgt caccatcacc gtggacaagt ccacctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgagatc cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaattaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ttggggccag ggcaccacag tgaccgtgtc ctctgcttcc
420

accaagggcc cctcagtgtt ccctctggcc ccttgctcca gatccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ccgtgacagt gtcctggaac
540

tctggcgctc tgaccagtgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc tagcggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgcct tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gcccaccttg ccctgccccc gaatttctgg gaggcccctc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccctgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccagga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaaa
1020

gtcagcaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caaggggcag
1080

ccccgcgagc ctcaggtgta cacactgcca cctagccagg aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gataagagcc ggtggcagga aggcaatgtc
1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaaatga
1398

<210> 116
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 116
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr

```
1               5                   10                  15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270
```

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 117
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 117
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga
180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 118
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>

<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 118

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

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255
```

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 119
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 119
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga
180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaacc agggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 120
<211> 446

<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 120
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 121
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 121
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga
180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaacg gcggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 122
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 122
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 123
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 123
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg
300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 124
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 124
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

```
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 125
<211> 717
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 125
atgtccgtgc ctacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc
60

gacatcgtca tgacccagac ccctctgtcc ctgtccgtga cacccggcca gcctgcttcc
120

atttcctgca aggcctccca gtccctggac tacgaaggcg actccgacat gaattggtat
180

ctgcagaagc ctggccagcc tcctcagctg ctgatctacg gcgcctccaa tctggagtct
240

ggcgtgcccg acagattctc cggatctggc agtggcaccg acttcaccct gaagatcagc
300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgtcagc agtctaccga ggaccctcgg
360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggacag tggctgcccc ttccgtgttt
420

atcttccctc catccgacga acagctgaag tccggcaccg cctctgtggt ctgcctgctg
480

aacaacttct acccacgcga ggccaaggtc cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc
540

ggcaactccc aggaatccgt caccgagcag gactccaaag actccaccta cagcctgtcc
600

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg
660

acccaccagg gcctgagcag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga
717

<210> 126
<211> 238
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 126
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1   5   10   15

Asp Ala Arg Cys 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 Ala Ser Gln Ser
        35   40   45

Leu Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
    50   55   60

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

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

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

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 127
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 127
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 128
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 128
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 129
<211> 720
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 129
atgagcgtgc ccacacaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc
60

gacgtggtga tgacccagag ccctctgtcc ctgcccgtga cactgggaca gcccgctagc
120

atcagctgca gaagcagcaa gagcctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg
180

ttccagcaga ggcccggaca gagccccagg agactgatct acaggatgag caacctggcc
240

tccggcgtgc ccgatagatt ctccggcagc ggctccggca ccgacttcac cctgaagatc
300

tccagagtgg aggccgagga cgtgggcgtg tactactgca tgcagcacct ggagtacccc
360

ttcaccttcg gcggcggcac aaaggtggag atcaagcgta cggtggctgc cccctccgtg
420

ttcatcttcc cccccagcga tgagcagctg aagagcggca cagccagcgt ggtgtgcctg
480

ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag
540

agcggcaaca gccaggagtc cgtgaccgag caggacagca aggacagcac ctacagcctg
600

agcagcacac tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag
660

gtgacccatc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgctga
720

<210> 130
<211> 219
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 130
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu 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 Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 131
<211> 708
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 131
atgagcgtgc ccacacaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60

gagatcgtga tgacccagag ccctgccaca ctgagcgtga gccctggcga gagagctacc
120

ctgagctgca gggcctccca gagcatcggc accagcatcc actggtacca gcagaagcct
180

ggacaggccc ccaggctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg catccctgcc
240

agatttagcg gcagcggcag cggcaccgag ttcacactga ccatcagcag cctgcagagc
300

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag agcaacagct ggcctaccta caccttcggc
360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc
420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc
480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc
540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg
600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag
660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga
708

<210> 132
<211> 215
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 132
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 133
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 133
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctactcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 134
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 134
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

```
Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400
```

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 135
<211> 717
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 135
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc
60

gacgtggtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgcctgtga cactgggcca gcctgcctcc
120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggttc
180

cagcagcggc ctggccagtc ccctcggaga ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc
240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc
300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggaccccccgg
360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc
420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg
480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc
540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc
600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg
660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga
717

<210> 136
<211> 218
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 136
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

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

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

<210> 137
<211> 717
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 137
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc
60

gacatcgtga tgacccagac ccccctgtcc ctgtccgtga cacctggcca gcctgcctcc
120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggtat
180

ctgcagaagc ccggccagcc ccctcagctg ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc
240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc
300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggacccccgg
360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc
420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg
480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc
540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc
600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg
660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga
717

<210> 138
<211> 218
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 138
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 Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
            20   25   30

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

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

<210> 139
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 139
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg
300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 140
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 140
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
```

275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 141
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 141
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg
300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 142
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 142
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 143
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 143
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg
300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 144
<211> 446
<212> PRT

<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 144

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240
```

```
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445


<210> 145
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica


<400> 145
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120
```

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg
300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 146
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 146
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

```
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 147
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 147

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg
300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 148
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 148
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

```
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 149
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 149
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg
300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 150
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 150
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

```
Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 151

<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 151
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg
300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc tacccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 152
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 152
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

```
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430
```

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 153
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 153
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg
300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 154
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 154
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

```
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415
```

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 155
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 155
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg
300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 156
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 156
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

```
Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400
```

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 157
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 157
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg
300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 158
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 158
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

```
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380
```

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 159
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 159
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg
300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 160
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 160
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

```
Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365
```

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 161
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 161
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccccтccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accaccccсc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 162
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 162
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350
```

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 163
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 163
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 164
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 164
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

```
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
```

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 165
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 165
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 166
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 166
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

```
Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
```

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 167
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 167
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 168
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 168
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

```
            20                  25                  30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285
```

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 169
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 169
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 170
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 170
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

```
1               5                   10                  15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270
```

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 171
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 171
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 172
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>

<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 172

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 173
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 173
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 174
<211> 446

<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 174
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

```
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445


<210> 175
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica


<400> 175
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60
```

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 176
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 176
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 177
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 177
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 178
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 178
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

```
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 179
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 179
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 180
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 180
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

```
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 181
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 181
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc tacccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 182
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 182
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

```
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430
```

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 183
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 183
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 184
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 184
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

```
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415
```

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 185
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 185
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctactcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 186
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 186
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

```
Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400
```

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 187
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 187
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctactcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 188
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 188
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

```
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380
```

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 189
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 189
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctactcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 190
<211> 465
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 190
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

```
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp
        115                 120                 125

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
145                 150                 155                 160

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
                165                 170                 175

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
        195                 200                 205

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
    210                 215                 220

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
225                 230                 235                 240

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
                245                 250                 255

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
        275                 280                 285

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
    290                 295                 300

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

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
            340                 345                 350

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

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

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

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

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

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

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

Lys
465

<210> 191
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 191
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctactcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 192
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 192
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

```
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320
```

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 193
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 193
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctactcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 194
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 194
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300
```

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 195
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 195
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctactcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 196
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 196
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285
```

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 197
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 197
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctactcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 198
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 198

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270
```

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 199
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 199
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 200
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 200
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 201
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 201
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 202
<211> 446

<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 202
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

```
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445


<210> 203
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica


<400> 203
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60
```

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 204
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 204
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 205
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 205
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 206
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 206
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

```
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 207
<211> 717
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 207
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc
60

gacgtggtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgcctgtga cactgggcca gcctgcctcc
120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggttc
180

cagcagcggc ctggccagtc ccctcggaga ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc
240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc
300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggacccccgg
360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc
420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg
480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc
540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc
600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg
660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga
717

<210> 208
<211> 218
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 208
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1   5   10   15

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

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
        35   40   45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

<210> 209
<211> 717
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 209
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc
60

gacatcgtga tgacccagac ccccctgtcc ctgtccgtga cacctggcca gcctgcctcc
120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggtat
180

ctgcagaagc ccggccagcc ccctcagctg ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc
240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc
300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggacccccgg
360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc
420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg
480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc
540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc
600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg
660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga
717

<210> 210
<211> 218
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 210
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 Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

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

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

<210> 211
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 211
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactccgag
60

gtgctgctgc tgcagtctgg ccccgaactg gtgaaacctg gaacctccgt gaagatcccc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtcaa gcagcggcac
180

ggaaagggcc tggaatggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc
240

cagaaattca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gttcctccac cgccttcatg
300

gaactgcggt ccctgaccag cgaggatacc gccgtgtact tctgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcacctccg tgacagtgtc ctctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccccтccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accaccccсc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 212
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 212
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350
```

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 213
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 213
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg
300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccccтccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 214
<211> 465
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 214
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

```
Glu Trp Met Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala
65                  70                  75                  80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser
                85                  90                  95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
        115                 120                 125

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
145                 150                 155                 160

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
                165                 170                 175

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

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
        195                 200                 205

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
    210                 215                 220

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
225                 230                 235                 240

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
                245                 250                 255

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
        275                 280                 285

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
    290                 295                 300

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

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
340 345 350

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

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

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

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

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

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

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

Lys
465

<210> 215
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 215
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 216
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 216
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285
```

```
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445


<210> 217
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica


<400> 217
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

gggaagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccaccgacac cgcctacatg
300
```

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 218
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 218

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270
```

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 219
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 219
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gctcctccgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacaagt ccacctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 220
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 220
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 Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

```
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445


<210> 221
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica


<400> 221
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc
120
```

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga
180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc
240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg
300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg
360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc
420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc
480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac
540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc
660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac
720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg
780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg
840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg
900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg
960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa
1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag
1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag
1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag
1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc
1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc
1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc
1380

ctgagcctgg gcaagtga
1398

<210> 222
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 222
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 223
<211> 717
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 223
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc
60

gacatcgtgc tgacccagtc ccccgcctcc ctggctgtgt ctcctggcca gagagccacc
120

atcagctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggtat
180

cagcagaagc ccggccagcc tcctcggctg ctgatctctg gcgcctccaa cctggaatcc
240

ggcatccctg cccggttctc cggctctggc tctggcaccg acttcaccgt gaacatccac
300

cccgtggaag aagaggacgc cgccacctac tactgccagc agtccaccga ggacccccgg
360

acctttggcg gaggcaccaa gctggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc
420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg
480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc
540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc
600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg
660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga
717

<210> 224
<211> 218
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 224
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
            20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35 40 45

Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
    50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

<210> 225
<211> 717
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 225
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc
60

gacgtggtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgcctgtga cactgggcca gcctgcctcc
120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggttc
180

cagcagcggc ctggccagtc ccctcggaga ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc
240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc
300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggacccccgg
360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc
420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg
480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc
540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc
600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg
660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga
717

<210> 226
<211> 218
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 226
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

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

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

<210> 227
<211> 717
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 227
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc
60

gacatcgtga tgacccagac ccccctgtcc tcccctgtga cactgggcca gcctgcctcc
120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggctg
180

cagcagcggc ctggccagcc tcctcggctg ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc
240

ggcgtgcccg acagattctc tggctccggc gctggcaccg acttcaccct gaagatcagc
300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggaccccccgg
360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc
420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg
480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc
540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc
600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg
660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga
717

<210> 228
<211> 218
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 228
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

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

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

<210> 229
<211> 717
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 229
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc
60

gacatcgtga tgacccagtc ccccgactcc ctggccgtgt ctctgggcga gagagccacc
120

atcaactgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggtat
180

cagcagaagc ccggccagcc ccccaagctg ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc
240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaccatcagc
300

tccctgcagg ccgaggacgt ggccgtgtac tactgccagc agtccaccga ggacccccgg
360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc
420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg
480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc
540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc
600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg
660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga
717

<210> 230
<211> 218
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 230
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1   5   10   15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
            20   25   30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35   40   45

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

<210> 231
<211> 717
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 231
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc
60

gacatcgtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgcctgtga cacctggcga gcctgcctcc
120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggtat
180

ctgcagaagc ccggccagtc ccctcagctg ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc
240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc
300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggacccccgg
360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc
420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg
480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc
540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc
600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg
660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga
717

<210> 232
<211> 218
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 232
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

<210> 233
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 233
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccacaggcgt gcacagccag
60

gtgcagctcg tgcagagcgg cgctgaagtg aagaagcccg gcgccagcgt gaaagtgagc
120

tgcaaggcca gcggctacac cctgaccgac tactggatgc attgggtgag acaggctcct
180

ggacagggcc tggagtggat gggcatcatc gacatcagcg acagctactc cagctacgcc
240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc agggacacct ccacctccac cgtgtacatg
300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag gagccccttc
360

tacaacagca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggac agggcaccac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc
480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca
540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa
600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc
660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg
720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc
780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag
840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac
900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc
960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag
1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag
1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg
1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc
1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc
1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag
1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag
1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga
1410

<210> 234
<211> 123
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 234
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Ile Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

```
Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

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

<210> 235
<211> 469
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 235

```
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1               5                   10                  15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
            20                  25                  30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu
        35                  40                  45

Thr Asp Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Met Gly Ile Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Ala
65                  70                  75                  80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser
                85                  90                  95

Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr
        115                 120                 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
    130                 135                 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
145                 150                 155                 160

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
                165                 170                 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
            180                 185                 190
```

```
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
    210                 215                 220

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

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
                245                 250                 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            260                 265                 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        275                 280                 285

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    290                 295                 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                325                 330                 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            340                 345                 350

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

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    370                 375                 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385                 390                 395                 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                405                 410                 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
            420                 425                 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        435                 440                 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    450                 455                 460
```

Leu Ser Leu Gly Lys
465

<210> 236
<211> 1419
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 236
atggagtggt cctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtccagctgg tgcagagcgg cgccgaagtc aagaaacctg gcgagagcct gagaatttcc
120

tgcaagggca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgag acagctgccc
180

ggcaagggcc tggagtggat gggcgccatc gacattagcg actcctacac ctcctactcc
240

cccagcttcc agggccacgt gacaatctcc gtggataaga gcatcagcac cgcctatctc
300

cagtggtcca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag aagccccttt
360

tacaactcca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc aaggaaccac cgtcacagtg
420

tcttccgcca gcaccaaggg accctccgtc ttccccctgg ctcctagcag caagagcacc
480

tccggcggaa cagctgccct gggatgtctc gtgaaggatt actttccccga gcctgtcacc
540

gtgtcctgga acagcggagc cctgaccagc ggcgtgcata cattccccgc cgtgctgcag
600

agcagcggac tgtactccct gtcctccgtg gtgacagtgc cttcctccag cctgggcacc
660

cagacctata tttgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg
720

gagcccaagt cctgcgacaa aacacacacc tgccctccct gtcctgctcc cgaactcctc
780

ggaggccctt ccgtgttcct gttccccccc aagcccaagg acaccctgat gattagcaga
840

acccccgaag tgacctgtgt ggtggtcgat gtctcccatg aggaccccga ggtcaaattc
900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtccac aatgccaaaa ccaagcccag ggaggagcag
960

tataacagca cctacagggt ggtgagcgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac
1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgcccccat tgagaagacc
1080

atctccaagg ccaagggcca gcctagggag ccccaggtgt acaccctccc tccctccagg
1140

gacgagctga ccaagaacca ggtctccctg acctgcctgg tgaagggctt ttatcccagc
1200

gacatcgccg tggagtggga aagcaacggc cagcccgaga acaattacaa gaccaccccc
1260

cccgtgctgg acagcgatgg cagcttcttc ctgtacagca agctgacagt ggacaagtcc
1320

aggtggcaac agggcaatgt cttctcctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac
1380

tatacccaga aatccctcag cctgtccct ggaaagtga
1419

<210> 237
<211> 453
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 237
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

```
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 238
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 238
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgcagctgg tccagagcgg agccgaggtg aagaagcccg gcgagagcct gagaatcagc
120

tgcaaaggca gcggctacac cctgaccgat tactggatgc actgggtgag gcagctgcct
180

ggcaagggcc tggagtggat gggcgccatc gacatcagcg acagctacac cagctacagc
240

cccagcttcc agggccacgt gaccatcagc gtggacaaga gcatcagcac cgcctacctg
300

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact attgcgccag gagccccttc
360

tacaactcca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgtccgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc
480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca
540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa
600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc
660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg
720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc
780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag
840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac
900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc
960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag
1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag
1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg
1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc
1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc
1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag
1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag
1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga
1410

<210> 239
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 239
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

```
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

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

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

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
```

370 375 380

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 240
<211> 708
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 240
atgagcgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc
120

atcacctgca gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc
180

ggcaaggtgc ccaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg agtgcccagc
240

agatttagcg gcagcggcag cggcacagac tacaccctga ccatcagctc cctgcagccc
300

gaggacgtgg ccacctacta ctgccagcag ggcgataccc tgccccccttg gacatttggc
360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc
420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc
480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc
540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg
600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag
660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga
708

<210> 241
<211> 215
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 241
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 242
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 242
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcatagccag
60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aaaaagcccg gcgccagcgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctacac cctgaccgac tactggatgc attgggtgag acaggccccc
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgccatc gacatcagcg actcctacac cagctacgcc
240

cagaagtttc agggcagggt gaccatgacc gtggacacca gcaccagcac cgtctacatg
300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag gagccccttc
360

tacaacagca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcaccac agtgaccgtg
420

tcgtccgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc
480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca
540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa
600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc
660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg
720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc
780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag
840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac
900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc
960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag
1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag
1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg
1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc
1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc
1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag
1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag
1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga
1410

<210> 243
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 243
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

```
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
```

420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 244
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 244
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgcagctgg tccagagcgg agccgaggtg aagaagcccg gcgagagcct gaaaatcagc
120

tgcaaaggca gcggctacac cctgaccgat tactggatgc actgggtgag gcagctgcct
180

ggcaagggcc tggagtggat gggcgccatc gacatcagcg acagctacac cagctacagc
240

cccagcttcc agggccaagt gaccatcagc gtggacaaga gcatcagcac cgcctacctg
300

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact attgcgccag gagccccttc
360

tacaactcca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgtccgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc
480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca
540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa
600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc
660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg
720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc
780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag
840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac
900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc
960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag
1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag
1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg
1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc
1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc
1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag
1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag
1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga
1410

<210> 245
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 245
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

```
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 246
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 246
atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgcagctgg tggaatccgg aggcggactg gtgcagcctg gaggaagcct gagactgagc
120

tgcgctgcct ccggctacac cctgaccgac tactggatgc actgggtgag acaggcccct
180

ggcaagggac tggtgtgggt gtccgccatc gacatcagcg acagctacac cagctacgct
240

gacagcgtga agggcaggtt caccatctcc gtggacaacg ccaagaacac cctgtacctg
300

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aagccccttc
360

tacaacagca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggac agggcaccac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc
480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca
540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa
600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc
660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg
720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc
780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag
840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac
900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc
960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag
1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag
1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg
1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc
1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc
1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag
1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag
1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga
1410

<210> 247
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 247
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 248
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 248
atggagtgga gctgggtctt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag
60

gtgcagctgg tggagagcgg aggaggcctg gtgaagcctg gaggcagcct gaggctgagc
120

tgtgctgcca gcggctacac cctgaccgac tactggatgc actggatcag gcaggccct
180

ggaaagggcc tggagtgggt gagcgccatc gacatcagcg acagctacat cagctacgcc
240

gacagcgtga agggcaggtt caccatcagc gtggacaacg ccaagaacag cctgtacctg
300

cagatgaaca gcctcagggc cgaggatacc gccgtgtact actgcgccag gagccccttc
360

tacaacagca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggaaccac agtgaccgtg
420

tcgagcgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc
480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca
540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa
600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc
660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg
720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc
780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag
840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac
900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc
960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag
1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag
1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg
1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc
1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc
1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag
1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag
1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga
1410

<210> 249
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 249
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

```
Ser Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
```

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 250
<211> 1431
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 250
atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactccgag
60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aagaagcccg gcgagtccct gaagatcagc
120

tgcaagggca gcggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcagatgcct
180

ggcaagggcc tggagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctactcc
240

cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gtggacaaga gcatcagcac cgcctacctg
300

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag ggaggccgac
360

tacgatgacg ccctggacta ttggggccag ggcaccaccg tgacagtgtc gagctggggc
420

cagggaacca ccgtgaccgt gtcgagcgct agcaccaaag gcccctccgt gtttcctctg
480

gccccctgca gcagaagcac cagcgagagc acagccgctc tgggctgcct ggtcaaggac
540

tacttccccg agcccgtgac agtgagctgg aatagcggcg ccctgacatc cggcgtgcat
600

accttccctg ccgtgctgca aagctccggc ctgtattccc tgtcctccgt ggtgacagtg
660

cccagcagct ccctgggaac caagacctac acctgcaacg tggaccacaa acccagcaac
720

accaaggtgg acaagagggt ggaaagcaag tacggccctc cttgccctcc ttgtcctgct
780

cccgagttcc tgggaggccc cagcgtgttc ctgttccccc ctaagcccaa ggacaccctc
840

atgatctcca ggacccccga ggtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca ggaagacccg
900

gaggtgcagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc
960

agggaggagc agttcaacag cacctacagg gtggtgtccg tcctgaccgt gctgcaccag
1020

gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgagca acaagggcct gcccagctcc
1080

atcgagaaga caatctccaa ggccaagggc cagcccaggg aacctcaggt gtataccctg
1140

cctcccagcc aggaggagat gaccaagaat caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaagga
1200

ttctacccca gcgatatcgc cgtggagtgg gagagcaatg gccagcccga gaacaactac
1260

aagaccacac cccccgtcct cgactccgat ggctcctttt tcctgtattc caggctcacc
1320

gtggacaagt ccaggtggca ggaaggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcacgaggct
1380

ctgcacaacc actatacaca gaagagcctc tccctgtccc tcggcaagtg a
1431

<210> 251
<211> 457
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 251
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

```
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

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

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
                165                 170                 175

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

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

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
    210                 215                 220

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
225                 230                 235                 240

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
                245                 250                 255

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

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
```

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
450 455

<210> 252
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 252
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcctg gcgccagcgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcca gcggcagctc cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcaggcccct
180

ggacagggac tggagtggat gggctggatt taccccggca gcggcaacac catctacgcc
240

cagaagttcc agggcagggt gaccagcacc gtggacacca gcatcagcac cgcctacatg
300

gagctgagca ggctgaggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgccag ggaggccgac
360

tacgacgatg ccctggacta ctggggccag ggcaccacag tgaccgtgtc gagcgctagc
420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca
480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat
540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg
600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc
660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac
720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg
780

ttcccccctа agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg
840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg
900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg
960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag
1020

gtgagcaaca agggcctgcc cagctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag
1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag
1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag
1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc
1260

tccttttтcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg
1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc
1380

ctgtccctcg gcaagtga
1398

<210> 253
<211> 446
<212> PRT

<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 253

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

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

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
```

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 254
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 254
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag
60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcccg gcgcgagcgt gaaggtgagc
120

tgcaaggtga gcggctacac cctgaccgac tactggatgc actgggtgag acaggccccc
180

ggaaagggcc tggaatggat gggcgccatc gacatcagcg acagctacac aagctacgcc
240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gtggacacca gcaccgacac cgcctacatg
300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacaca gccgtctact actgcgccac cagccccttc
360

tacaacagca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcaccac agtgaccgtg
420

tcgtccgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc
480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca
540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa
600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc
660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg
720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc
780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag
840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac
900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc
960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag
1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag
1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg
1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc
1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc
1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag
1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag
1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga
1410

<210> 255
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 255
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 256
<211> 708
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 256
atgagcgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc
120

atcacctgca gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc
180

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg agtgcccagc
240

agatttagcg gcagcggcag cggcacagac tacaccttca ccatcagctc cctgcagccc
300

gaggacatcg ccacctacta ctgccagcag ggcgataccc tgccccccttg gacatttggc
360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc
420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc
480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc
540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg
600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag
660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga
708

<210> 257
<211> 215
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 257
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 258
<211> 708
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 258
atgagcgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc
120

atcacctgca gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc
180

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg agtgcccagc
240

agatttagcg gcagcggcag cggcacagac tacaccctga ccatcagctc cctgcagccc
300

gaggactttg ccacctacta ctgccagcag ggcgataccc tgccccttg gacatttggc
360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc
420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc
480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc
540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg
600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag
660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga
708

<210> 259
<211> 215
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 259
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 260
<211> 708
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 260
atgagcgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc
120

atcacctgca gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtttca gcagaagccc
180

ggcaaggccc ccaagagcct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg agtgcccagc
240

agatttagcg gcagcggcag cggcacagac tacaccctga ccatcagctc cctgcagccc
300

gaggactttg ccacctacta ctgccagcag ggcgataccc tgccccctg gacatttggc
360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc
420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc
480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc
540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg
600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag
660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga
708

<210> 261
<211> 215

<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 261
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 262
<211> 708
<212> ADN

<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 262
atgagcgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc
120

atcacctgca gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc
180

ggcaaggtgc ccaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg agtgcccagc
240

agatttagcg gcagcggcag cggcacagac tacaccctga ccatcagctc cctgcagccc
300

gaggacgtgg ccacctacta ctgccagcag ggcgataccc tgccccccttg gacatttggc
360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc
420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc
480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc
540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg
600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag
660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga
708

<210> 263
<211> 215
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 263
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1   5   10   15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

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

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 264
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 264
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 265
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 265

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

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

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

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
```

260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 266
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 266
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 267
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 267
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

<210> 268
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 268
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 269
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 269
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

```
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

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

Gly Lys
    450
```

<210> 270
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 270
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 271
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 271
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

```
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
```

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 272
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 272
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacatcatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat ttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 273
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 273
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

```
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
```

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 274
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 274
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgtgatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 275
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 275
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
```

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 276
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 276
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 277
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 277
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

```
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asp Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
```

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 278
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 278
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 279
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 279
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr

```
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Ser Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
```

```
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 280
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 280
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tactttagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 281
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>

<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 281

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Phe Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
```

```
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450


<210> 282
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica


<400> 282
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60
```

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 283
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 283
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Glu Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 284
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 284
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 285
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 285
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Gln Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
```

Gly Lys
450

<210> 286
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 286
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 287
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 287
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Arg Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

```
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
```

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 288
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 288
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 289
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 289
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asp Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
```

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 290
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 290
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 291
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 291
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Ser Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 292
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 292
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tactttagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 293
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 293
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

```
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Phe Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
```

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 294
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 294
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 295
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 295

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Glu Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
```

```
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450


<210> 296
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica


<400> 296
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120
```

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 297
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 297
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Gln Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 298
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 298
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tctagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 299
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 299
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Arg Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

```
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 300
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 300
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 301
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 301
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Gln Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asp Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

```
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
```

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 302
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 302
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat ttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 303
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 303
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Gln Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Ser Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

```
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
```

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 304
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 304
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 305
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 305
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Gln Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Glu Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
```

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 306
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 306
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 307
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 307
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
            20 25 30

Gln Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50 55 60

```
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Gln Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
```

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 308
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 308
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 309
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 309
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr

```
            20                  25                  30

Gln Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Arg Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
```

```
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 310
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 310
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 311
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>

<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 311

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asp Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

```
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450


<210> 312
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica


<400> 312
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60
```

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 313
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 313
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Ser Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 314
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 314
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tactttagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 315
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 315
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Phe Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
```

Gly Lys
450

<210> 316
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 316
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 317
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 317
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Glu Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

```
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
```

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 318
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 318
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 319
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 319
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Gln Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
```

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 320
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 320
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 321
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 321
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Arg Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 322
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 322
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 323
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 323
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

```
Leu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asp Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
```

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 324
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 324
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 325
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 325

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Leu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Ser Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
```

```
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 326
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 326
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tactttagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tctagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 327
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 327
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Leu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Phe Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 328
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 328
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 329
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 329
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Leu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Glu Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

```
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 330
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 330
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 331
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 331
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Leu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Gln Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

```
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
```

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 332
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 332
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat ttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 333
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 333
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Leu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Arg Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

```
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
```

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 334
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 334
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacatcatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tctagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 335
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 335
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asp Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
```

```
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 336
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 336
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacatcatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 337
<211> 469
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 337
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu
35 40 45

Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

```
Glu Trp Met Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala
65                  70                  75                  80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser
                85                  90                  95

Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Ser Ser Arg Gly Gly Asn Tyr
        115                 120                 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
    130                 135                 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
145                 150                 155                 160

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
                165                 170                 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
            180                 185                 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
    210                 215                 220

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
225                 230                 235                 240

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
                245                 250                 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            260                 265                 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        275                 280                 285

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    290                 295                 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
```

325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
340 345 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Gly Lys
465

<210> 338
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 338
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgtgatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 339
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 339
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Glu Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
```

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 340
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 340
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgtgatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 341
<211> 450
<212> PRT

<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 341

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Gln Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 342
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 342

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgtgatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 343
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 343
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Arg Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

```
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 344

<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 344
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgctatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 345
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 345
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

```
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
```

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 346
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 346
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactccatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat ttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 347
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 347
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

```
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
```

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 348
<211> 1410
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 348
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgacatgc actgggtgcg gcaggctcct
180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc
240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg
300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc
360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg
420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca
480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc
540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag
600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc
660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg
720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc
780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag
840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat
900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc
960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag
1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag
1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg
1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc
1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc
1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa
1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa
1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga
1410

<210> 349
<211> 450
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 349
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
```

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 350
<211> 708
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 350
atgtccgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc
120

atcacctgta gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc
180

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg cgtgcccagc
240

agattcagcg gaagcggcag cggcaccgac ttcaccttca ccatctccag cctgcagccc
300

gaggacatcg ccacctacta ctgtcagcag ggcgacaccc tgccccccttg gacattcgga
360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc
420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc
480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc
540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg
600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag
660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga
708

<210> 351
<211> 215
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 351
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 352
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 352
atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcctg gcgccagcgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcca gcggcagctc cttcaccgac tactacatcc actgggtgag acaggcccct
180

ggccagggac tggagtggat gggcaggatt taccccggca gcggcaatag caactacgcc
240

cagaagttcc agggcagggt gaccagcacc agggacacca gcatcagcac cgcctacatg
300

gagctgagca ggctgaggag cgacgacacc gtcgtgtact actgcgccag ggaggccgac
360

tacgacgatg ccctggacta ctggggacag ggaaccaccg tgaccgtgtc gagcgctagc
420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca
480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat
540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg
600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc
660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac
720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg
780

ttccccccta agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg
840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg
900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg
960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag
1020

gtgagcaaca agggcctgcc cagctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag
1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag
1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag
1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc
1260

tccttttcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg
1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc
1380

ctgtccctcg gcaagtga
1398

<210> 353
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 353
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Ser Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

```
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415
```

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 354
<211> 1407
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 354
atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtca ccaccggcgt ccactccgaa
60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtg aagaagcctg gcgagagcct gaaaatcagc
120

tgcaagggaa gcggctccag cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcagatgcct
180

ggcaagggcc tcgagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaatac aatctacagc
240

cccagcttcc agggccaagt gacaatcagc gtggataagt ccatctccac cgcctacctg
300

caatggagct ccctcaaggc cagcgacacc gccatgtatt attgcgctag ggaggccgac
360

tacgacgatg ccctggacta ctggggccaa ggaaccaccg tcacagtgtc gtccgccagc
420

accaagggac cctccgtctt ccccctggct cctagcagca agagcacctc cggcggaaca
480

gctgccctgg gatgtctcgt gaaggattac tttccccgagc ctgtcaccgt gtcctggaac
540

agcggagccc tgaccagcgg cgtgcataca ttccccgccg tgctgcagag cagcggactg
600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgcct tcctccagcc tgggcaccca gacctatatt
660

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga gcccaagtcc
720

tgcgacaaaa cacacacctg ccctccctgt cctgctcccg aactcctcgg aggcccttcc
780

gtgttcctgt tcccccccaa gcccaaggac accctgatga ttagcagaac ccccgaagtg
840

acctgtgtgg tggtcgatgt ctcccatgag gaccccgagg tcaaattcaa ctggtacgtg
900

gacggcgtgg aggtccacaa tgccaaaacc aagcccaggg aggagcagta taacagcacc
960

tacagggtgg tgagcgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac
1020

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccattg agaagaccat ctccaaggcc
1080

aagggccagc ctagggagcc ccaggtgtac accctccctc cctccaggga cgagctgacc
1140

aagaaccagg tctccctgac ctgcctggtg aagggctttt atcccagcga catcgccgtg
1200

gagtgggaaa gcaacggcca gcccgagaac aattacaaga ccacccccc cgtgctggac
1260

agcgatggca gcttcttcct gtacagcaag ctgacagtgg acaagtccag gtggcaacag
1320

ggcaatgtct tctcctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta tacccagaaa
1380

tccctcagcc tgtcccctgg aaagtga
1407

<210> 355
<211> 449
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 355
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

```
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400
```

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 356
<211> 1431
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 356
atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactccgag
60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aagaagcccg gcgagtccct gaagatcagc
120

tgcaagggca gcggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcagatgcct
180

ggcaagggcc tggagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctactcc
240

cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gtggacaaga gcatcagcac cgcctacctg
300

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag ggaggccgac
360

tacgatgacg ccctggacta ttggggccag ggcaccaccg tgacagtgtc gagctggggc
420

cagggaacca ccgtgaccgt gtcgagcgct agcaccaaag gcccctccgt gtttcctctg
480

gcccccctgca gcagaagcac cagcgagagc acagccgctc tgggctgcct ggtcaaggac
540

tacttccccg agcccgtgac agtgagctgg aatagcggcg ccctgacatc cggcgtgcat
600

accttccctg ccgtgctgca aagctccggc ctgtattccc tgtcctccgt ggtgacagtg
660

cccagcagct ccctgggaac caagacctac acctgcaacg tggaccacaa acccagcaac
720

accaaggtgg acaagagggt ggaaagcaag tacggccctc cttgccctcc ttgtcctgct
780

cccgagttcc tgggaggccc cagcgtgttc ctgttccccc ctaagcccaa ggacaccctc
840

atgatctcca ggacccccga ggtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca ggaagacccg
900

gaggtgcagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc
960

agggaggagc agttcaacag cacctacagg gtggtgtccg tcctgaccgt gctgcaccag
1020

gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgagca acaagggcct gcccagctcc
1080

atcgagaaga caatctccaa ggccaagggc cagcccaggg aacctcaggt gtataccctg
1140

cctcccagcc aggaggagat gaccaagaat caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaagga
1200

ttctacccca gcgatatcgc cgtggagtgg gagagcaatg gccagcccga gaacaactac
1260

aagaccacac cccccgtcct cgactccgat ggctcctttt tcctgtattc caggctcacc
1320

gtggacaagt ccaggtggca ggaaggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcacgaggct
1380

ctgcacaacc actatacaca gaagagcctc tccctgtccc tcggcaagtg a
1431

<210> 357
<211> 457
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 357
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
        115                 120                 125

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
    130                 135                 140

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
145                 150                 155                 160

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
                165                 170                 175

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
            180                 185                 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
        195                 200                 205

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
    210                 215                 220

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
225                 230                 235                 240

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
                245                 250                 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            260                 265                 270

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
        275                 280                 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    290                 295                 300

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305                 310                 315                 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                325                 330                 335

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            340                 345                 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
        355                 360                 365
```

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
450 455

<210> 358
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 358
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcctg gcgccagcgt gaaggtgtcc
120

tgcaaggcca gcggcagctc cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcaggcccct
180

ggacagggac tggagtggat gggctggatt taccccggca gcggcaacac catctacgcc
240

cagaagttcc agggcagggt gaccagcacc gtggacacca gcatcagcac cgcctacatg
300

gagctgagca ggctgaggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgccag ggaggccgac
360

tacgacgatg ccctggacta ctggggccag ggcaccacag tgaccgtgtc gagcgctagc
420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca
480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat
540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg
600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc
660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac
720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg
780

ttcccccctа agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg
840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg
900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg
960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag
1020

gtgagcaaca agggcctgcc cagctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag
1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag
1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag
1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc
1260

tccttttтcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg
1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc
1380

ctgtccctcg gcaagtga
1398

<210> 359
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 359
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

```
Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
```

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 360
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 360
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcaactgg tgcagagcgg cgccgaggtg aagaaacccg gagccagcgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgag acaggcccct
180

ggacagggcc tggagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctacgcc
240

cagaagtttc agggcagggt gaccatgacc gtggacacca gcaccagcac cgtgtacatg
300

gagctgagca gcctgagaag cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag agaggccgat
360

tacgacgacg ccctggacta ctggggccag ggaaccaccg tgaccgtgtc gagcgctagc
420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca
480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat
540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg
600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc
660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac
720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg
780

ttcccccctа agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg
840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg
900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg
960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag
1020

gtgagcaaca agggcctgcc agctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag
1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag
1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag
1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc
1260

tccttttтcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg
1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc
1380

ctgtccctcg gcaagtga
1398

<210> 361
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 361
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

```
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
```

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 362
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 362
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctcagcgtga ccaccggcgt gcacagccag
60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaagtg aaaaagcccg gcgccagcgt caaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcaggccacc
180

ggacagggac tggagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctacgcc
240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gtggacacca gcatcagcac cgcctacatg
300

gagctgagca gcctgaggtc cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag ggaagccgac
360

tacgacgacg ccctggacta ctggggacag ggcaccaccg tgaccgtgtc gagcgctagc
420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca
480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat
540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg
600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc
660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac
720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg
780

ttcccccctа agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg
840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg
900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg
960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag
1020

gtgagcaaca agggcctgcc cagctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag
1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag
1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag
1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc
1260

tccttttтcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg
1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc
1380

ctgtccctcg gcaagtga
1398

<210> 363
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 363
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr

```
            20                  25                  30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285
```

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 364
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 364
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccacaggcgt gcacagccag
60

gtgcagctgg tgcaaagcgg cgccgaggtg aagaaacctg gcgccagcgt gaaagtgagc
120

tgcaaggcct ccggctcctc cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcaggcccct
180

ggccagagac tcgagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctactcc
240

cagaagttcc agggaagggt gaccatcacc gtggacacca gcgccagcac cgcctacatg
300

gagctgagca gcctgagaag cgaggatacc gccgtgtact actgcgccag ggaggccgac
360

tatgacgacg ccctggacta ctggggacag ggcaccaccg tgaccgtgtc gagcgctagc
420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca
480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat
540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg
600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc
660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac
720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg
780

ttcccccctа agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg
840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg
900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg
960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag
1020

gtgagcaaca agggcctgcc cagctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag
1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag
1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag
1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc
1260

tccttttтcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg
1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc
1380

ctgtccctcg gcaagtga
1398

<210> 365
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 365
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

```
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270
```

```
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445


<210> 366
<211> 1398
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica


<400> 366
atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag
60

atgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtg aagaagaccg gcagctccgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgag acaggcccct
180

ggacaggccc tggagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctacgcc
240
```

cagaagttcc aggacagggt gaccattacc gtggacagga gcagctccac cgcctacatg
300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccatgtact actgcgccag ggaggccgac
360

tacgacgacg ctctggacta ctggggccag ggcacaaccg tgaccgtgtc gagcgctagc
420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca
480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat
540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg
600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc
660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac
720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg
780

ttcccccctа agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg
840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg
900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg
960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag
1020

gtgagcaaca agggcctgcc cagctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag
1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag
1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag
1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc
1260

tccttttтcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg
1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc
1380

ctgtccctcg gcaagtga
1398

<210> 367
<211> 446
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>

<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 367

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

```
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 368
<211> 720
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 368
atgagcgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60

gacatcgtga tgacccagac acccctgagc ctgagcgtga cacctggcca gcctgccagc
120

atcagctgca ggagcagcaa gagcctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg
180

tacctgcaga agcccggcca gcctcctcag ctgctgatct acaggatgag caacctggcc
240

tccggcgtgc ctgacaggtt cagcggaagc ggcagcggca ccgacttcac cctgaagatc
300

agcagagtgg aggccgagga cgtcggcgtg tactactgca tgcagcacct ggagtacccc
360

ttcaccttcg gcggcggcac caaggtggag atcaagcgta cggtggctgc cccctccgtg
420

ttcatcttcc cccccagcga tgagcagctg aagagcggca cagccagcgt ggtgtgcctg
480

ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag
540

agcggcaaca gccaggagtc cgtgaccgag caggacagca aggacagcac ctacagcctg
600

agcagcacac tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag
660

gtgacccatc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgctga
720

<210> 369
<211> 219
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 369
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 Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu 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 Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 370
<211> 708
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 370
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcta gcgtgggcga cagggtgacc
120

atcacctgta gggccagcca gagcatcggc acctccatcc actggtacca gcagaagccc
180

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac gcctccgaga gcatcagcgg cgtgcctagc
240

agatttagcg gcagcggcag cggcaccgac tttaccctga ccatctccag cctgcagccc
300

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcaacagct ggcccaccta caccttcggc
360

ggcggaacca aggtggagat taagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc
420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc
480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc
540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg
600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag
660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga
708

<210> 371
<211> 215
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 371
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Thr
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 372
<211> 702
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 372
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc gtcagcgtgg gcgacagggt gaccatcacc
120

tgtagggcca gccagagcat cggcacctcc atccactggt accagcagaa gcccggcaag
180

gcccccaagc tgctgatcta ctacgcctcc gagagcatca gcggcgtgcc tagcagattt
240

agcggcagcg gcagcggcac cgactttacc ctgaccatct ccagcctgca gcccgaggac
300

ttcgccacct actactgcca gcagagcaac agctggccca cctacacctt cggcggcgga
360

accaaggtgg agattaagcg tacggtggct gcccccctccg tgttcatctt cccccccagc
420

gatgagcagc tgaagagcgg cacagccagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc
480

agggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agagcggcaa cagccaggag
540

tccgtgaccg agcaggacag caaggacagc acctacagcc tgagcagcac actgaccctg
600

agcaaggccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aggtgaccca tcagggcctg
660

agcagccccg tgaccaagag cttcaacagg ggcgagtgct ga
702

<210> 373
<211> 215
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 373
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
            20                  25                  30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Thr
                85                  90                  95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
        115                 120                 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
        195                 200                 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215


<210> 374
<211> 708
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica


<400> 374
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60
```

gacatccagc tgacccagag ccctagcttt ctgagcgcta gcgtgggcga cagggtgacc
120

atcacctgta gggccagcca gagcatcggc acctccatcc actggtacca gcagaagccc
180

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac gcctccgaga gcatcagcgg cgtgcctagc
240

agatttagcg gcagcggcag cggcaccgaa tttaccctga ccatctccag cctgcagccc
300

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcaacagct ggcccaccta caccttcggc
360

ggcggaacca aggtggagat taagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc
420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc
480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc
540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg
600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag
660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga
708

<210> 375
<211> 215
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 375
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Thr
85 90 95

```
Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
        115                 120                 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
        195                 200                 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 376
<211> 1401
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 376
atggagtggt cctgggtgtt tctcttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcacagccaa
60

gtgcagctgg tccagagcgg cgctgaggtg aagaagcccg gagccagcgt caaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggctttaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggctcct
180

ggccagggcc tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac agaatacgct
240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccgatacca gcaccagcac cgtctacatg
300

gagctgagct ccctcagatc cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctatgacgga
360

tacctctttg ccttttgggg ccagggaacc ctggtcaccg tgagctccgc cagcaccaag
420

ggaccctccg tcttcccccc ggctcctagc agcaagagca cctccggcgg aacagctgcc
480

ctgggatgtc tcgtgaagga ttactttccc gagcctgtca ccgtgtcctg gaacagcgga
540

gccctgacca gcggcgtgca tacattcccc gccgtgctgc agagcagcgg actgtactcc
600

ctgtcctccg tggtgacagt gccttcctcc agcctgggca cccagaccta tatttgcaac
660

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gtcctgcgac
720

aaaacacaca cctgccctcc ctgtcctgct cccgaactcc tcggaggccc ttccgtgttc
780

ctgttccccc ccaagcccaa ggacaccctg atgattagca gaaccccga agtgacctgt
840

gtggtggtcg atgtctccca tgaggacccc gaggtcaaat tcaactggta cgtggacggc
900

gtggaggtcc acaatgccaa aaccaagccc agggaggagc agtataacag cacctacagg
960

gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc
1020

aaggtgtcca acaaggccct gcctgccccc attgagaaga ccatctccaa ggccaagggc
1080

cagcctaggg agccccaggt gtacaccctc cctccctcca gggacgagct gaccaagaac
1140

caggtctccc tgacctgcct ggtgaagggc ttttatccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1200

gaaagcaacg gccagcccga gaacaattac aagaccaccc cccccgtgct ggacagcgat
1260

ggcagcttct tcctgtacag caagctgaca gtggacaagt ccaggtggca acagggcaat
1320

gtcttctcct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actataccca gaaatccctc
1380

agcctgtccc ctggaaagtg a
1401

<210> 377
<211> 447
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 377
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

```
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300
```

```
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445


<210> 378
<211> 1392
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica


<400> 378
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcacagccag
60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aagaaacccg gcgccagcgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag gcaggccct
180

ggacagggac tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc
240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccgacacca gcaccagcac cgtgtacatg
300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctacgacggc
360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgagcagcgc tagcaccaaa
420
```

ggcccctccg tgtttcctct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct
480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc
540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc
600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac
660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct
720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc
780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg
840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg
900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc
960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc
1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg
1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc
1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat
1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt
1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc
1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc
1380

ctcggcaagt ga
1392

<210> 379
<211> 444
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 379
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Ala Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285
```

```
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
            340                 345                 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    370                 375                 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385                 390                 395                 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
                405                 410                 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
            420                 425                 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440
```

<210> 380
<211> 1392
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 380
atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttt ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagagcgg agctgaggtg aagaagcccg gcgccagcgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggctcct
180

ggccagggac tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc
240

cagaagtttc agggcagggt gaccagcacc gccgatacca gcatcagcac cgcctacatg
300

gagctgagca ggctgaggag cgatgacacc gtggtgtact actgcgctcg ttacgacggc
360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccaaa
420

ggcccctccg tgtttcctct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct
480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc
540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc
600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac
660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct
720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc
780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg
840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg
900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc
960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc
1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg
1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc
1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat
1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt
1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc
1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc
1380

ctcggcaagt ga
1392

<210> 381
<211> 444
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 381

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Ala Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270
```

```
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
            340                 345                 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    370                 375                 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385                 390                 395                 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
                405                 410                 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
            420                 425                 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440
```

<210> 382
<211> 1392
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 382
atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttt ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcagagcgg agctgaggtg aagaagcccg gcgccagcgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggctcct
180

ggccagggac tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc
240

cagaagtttc agggcagggt gaccagcacc gccgatacca gcatcagcac cgcctacatg
300

gagctgagca ggctgaggag cgatgacacc gtggtgtact actgcaactt ctacgacggc
360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccaaa
420

ggcccctccg tgtttcctct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct
480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc
540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc
600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac
660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct
720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc
780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg
840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg
900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc
960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc
1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg
1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc
1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat
1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt
1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc
1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc
1380

ctcggcaagt ga
1392

<210> 383
<211> 444
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 383
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
            20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
    50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Ala Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
                85 90 95

Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245 250 255

```
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
            340                 345                 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    370                 375                 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385                 390                 395                 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
                405                 410                 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
            420                 425                 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440


<210> 384
<211> 1392
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica


<400> 384
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag
60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcctg gcgccagcgt gaaggtgagc
120
```

tgcaaggtga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag gcaggctcct
180

ggcaagggcc tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc
240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccgacacca gcaccgacac cgcctacatg
300

gagctgagct ccctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgctac ctacgacggc
360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgtccagcgc tagcaccaaa
420

ggcccctccg tgtttcctct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct
480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc
540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc
600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac
660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct
720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc
780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg
840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg
900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc
960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc
1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg
1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc
1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat
1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt
1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc
1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc
1380

ctcggcaagt ga
1392

<210> 385
<211> 444
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 385
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 386
<211> 1392
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polinucleotida sintetica

<400> 386
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag
60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcctg gcgccagcgt gaaggtgagc
120

tgcaaggtga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag gcaggctcct
180

ggcaagggcc tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc
240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccgacacca gcaccgacac cgcctacatg
300

gagctgagct ccctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctacgacggc
360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgtccagcgc tagcaccaaa
420

ggcccctccg tgtttcctct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct
480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc
540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc
600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac
660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct
720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc
780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg
840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg
900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc
960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc
1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg
1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc
1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat
1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt
1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc
1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc
1380

ctcggcaagt ga
1392

<210> 387
<211> 444
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 387
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 388
<211> 1386
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 388
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag
60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aagaaacccg gcgccagcgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtcag acaggcccct
180

ggccagagac tggagtggat gggctggatc gaccctgtga atggcgacac cgagtacagc
240

cagaagttcc agggcagggt gaccatcaca gccgacacca gcgccagcac cgcctacatg
300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgtgctcg ttacgacggc
360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgagcagcac caaaggcccc
420

tccgtgtttc ctctggcccc ctgcagcaga agcaccagcg agagcacagc cgctctgggc
480

tgcctggtca aggactactt ccccgagccc gtgacagtga gctggaatag cggcgccctg
540

acatccggcg tgcatacctt ccctgccgtg ctgcaaagct ccggcctgta ttccctgtcc
600

tccgtggtga cagtgcccag cagctccctg ggaaccaaga cctacacctg caacgtggac
660

cacaaaccca gcaacaccaa ggtggacaag agggtggaaa gcaagtacgg ccctccttgc
720

cctccttgtc ctgctcccga gttcctggga ggccccagcg tgttcctgtt ccccccctaag
780

cccaaggaca ccctcatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggatgtg
840

agccaggaag acccggaggt gcagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac
900

gccaagacca agcccaggga ggagcagttc aacagcacct acagggtggt gtccgtcctg
960

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaagagtaca agtgcaaggt gagcaacaag
1020

ggcctgccca gctccatcga gaagacaatc tccaaggcca agggccagcc cagggaacct
1080

caggtgtata ccctgcctcc cagccaggag gagatgacca agaatcaggt gagcctgacc
1140

tgcctggtga aaggattcta ccccagcgat atcgccgtgg agtgggagag caatggccag
1200

cccgagaaca actacaagac cacaccccc gtcctcgact ccgatggctc ctttttcctg
1260

tattccaggc tcaccgtgga caagtccagg tggcaggaag gcaacgtgtt tagctgcagc
1320

gtgatgcacg aggctctgca caaccactat acacagaaga gcctctccct gtccctcggc
1380

aagtga
1386

<210> 389
<211> 444
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 389
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 390
<211> 1392
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 390
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag
60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aagaaacccg gcgccagcgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtcag acaggcccct
180

ggccagagac tggagtggat gggctggatc gaccctgtga atggcgacac cgagtacagc
240

cagaagttcc agggcagggt gaccatcaca gccgacacca gcgccagcac cgcctacatg
300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgtaactt ctacgacggc
360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgagcagcgc tagcaccaaa
420

ggcccctccg tgtttcctct ggccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct
480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc
540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc
600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac
660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct
720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc
780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg
840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg
900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc
960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc
1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg
1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc
1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat
1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt
1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc
1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc
1380

ctcggcaagt ga
1392

<210> 391
<211> 444
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 391
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

```
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
            340                 345                 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    370                 375                 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385                 390                 395                 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
                405                 410                 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
            420                 425                 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440
```

<210> 392
<211> 1392
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 392
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgcagctgg tggagagcgg aggagtggtg gtgcagcctg gcggaagcct gaggctgagc
120

tgtgccgcga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggccccc
180

ggcaaaggac tggagtgggt gagctggatc gaccccgtga atggcgacac agagtacgcc
240

gacagcgtga agggcaggtt caccatcagc gccgacaaca gcaagaacag cctgtacctg
300

cagatgaaca gcctgaggac cgaggatacc gccctgtact actgcgctaa gtacgacggc
360

tacctgttcg ccttctgggg acagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccaaa
420

ggcccctccg tgtttcctct ggccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct
480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc
540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc
600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac
660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct
720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc
780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg
840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg
900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc
960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc
1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg
1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc
1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat
1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt
1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc
1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc
1380

ctcggcaagt ga
1392

<210> 393
<211> 444
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 393
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

```
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
            340                 345                 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    370                 375                 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385                 390                 395                 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
                405                 410                 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
            420                 425                 430
```

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 394
<211> 1392
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 394
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag
60

gtgcagctgg tggagagcgg aggagtggtg gtgcagcctg gcggaagcct gaggctgagc
120

tgtgccgcga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggccccc
180

ggcaaaggac tggagtgggt gagctggatc gaccccgtga atggcgacac agagtacgcc
240

gacagcgtga agggcaggtt caccatcagc gccgacaaca gcaagaacag cctgtacctg
300

cagatgaaca gcctgaggac cgaggatacc gccctgtact actgcaactt ctacgacggc
360

tacctgttcg ccttctgggg acagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccaaa
420

ggcccctccg tgtttcctct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct
480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc
540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc
600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac
660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct
720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc
780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg
840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg
900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc
960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc
1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg
1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc
1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat
1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt
1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc
1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc
1380

ctcggcaagt ga
1392

<210> 395
<211> 444
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 395
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

```
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
            340                 345                 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    370                 375                 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385                 390                 395                 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
                405                 410                 415
```

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 396
<211> 1392
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 396
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcaaagcgg cgccgaggtg aagaaacccg gagccagcgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggccacc
180

ggccaaggcc tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc
240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccaacacca gcatcagcac cgcctacatg
300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgctcg ttacgacggc
360

tacctgtttg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgagctccgc tagcaccaaa
420

ggcccctccg tgtttcctct ggccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct
480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc
540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc
600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac
660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct
720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc
780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg
840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg
900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc
960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc
1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg
1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc
1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat
1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca cccccgtcc tcgactccga tggctccttt
1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc
1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc
1380

ctcggcaagt ga
1392

<210> 397
<211> 444
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 397
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

```
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
            340                 345                 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    370                 375                 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385                 390                 395                 400
```

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 398
<211> 1392
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 398
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag
60

gtgcagctgg tgcaaagcgg cgccgaggtg aagaaacccg gagccagcgt gaaggtgagc
120

tgcaaggcga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggccacc
180

ggccaaggcc tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc
240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccaacacca gcatcagcac cgcctacatg
300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctacgacggc
360

tacctgtttg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgagctccgc tagcaccaaa
420

ggcccctccg tgtttcctct ggccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct
480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc
540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc
600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac
660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct
720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc
780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg
840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg
900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc
960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc
1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg
1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc
1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat
1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt
1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc
1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc
1380

ctcggcaagt ga
1392

<210> 399
<211> 444
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 399
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

```
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
            340                 345                 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
```

370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 400
<211> 720
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 400
atgagcgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60

gacatcgtga tgacccagac acccctgagc ctgagcgtga cacctggcca gcctgccagc
120

atcagctgca ggagcagcaa gagcctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg
180

tacctgcaga agcccggcca gcctcctcag ctgctgatct acaggatgag caacctggcc
240

tccggcgtgc ctgacaggtt cagcggaagc ggcagcggca ccgacttcac cctgaagatc
300

agcagagtgg aggccgagga cgtcggcgtg tactactgca tgcagcacct ggagtacccc
360

ttcaccttcg gcggcggcac caaggtggag atcaagcgta cggtggctgc cccctccgtg
420

ttcatcttcc cccccagcga tgagcagctg aagagcggca cagccagcgt ggtgtgcctg
480

ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag
540

agcggcaaca gccaggagtc cgtgaccgag caggacagca aggacagcac ctacagcctg
600

agcagcacac tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag
660

gtgacccatc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgctga
720

<210> 401

<211> 219
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 401
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 Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu 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 Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 402
<211> 720

<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica

<400> 402
atgagcgtgc ctacccaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc
60

gacatcgtga tgacccagac ccccctgagc tcccctgtga cactgggcca gcccgctagc
120

atctcctgca ggagcagcaa gagcctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg
180

ctgcagcaga gacctggcca gcctcccagg ctgctgatct acaggatgag caacctggcc
240

agcggcgtgc ccgatagatt cagcggcagc ggagccggca ccgacttcac cctgaagatc
300

agcagagtgg aggccgagga cgtgggcgtg tactactgca tgcagcacct ggagtacccc
360

ttcaccttcg gcggcggcac caaggtggag atcaagcgta cggtggctgc cccctccgtg
420

ttcatcttcc cccccagcga tgagcagctg aagagcggca cagccagcgt ggtgtgcctg
480

ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag
540

agcggcaaca gccaggagtc cgtgaccgag caggacagca aggacagcac ctacagcctg
600

agcagcacac tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag
660

gtgacccatc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgctga
720

<210> 403
<211> 219
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 403
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1   5   10   15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
        35   40   45

```
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
                85                  90                  95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215


<210> 404
<211> 720
<212> ADN
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polinucleotida sintetica


<400> 404
atgtccgtgc ctacccaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgctaggtgc
60

gagatcgtga tgacccagac ccccctgagc ctgagcatca cccctggcga acaggccagc
120

atcagctgca ggagcagcaa gagcctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg
180

ttcctgcaga aggccaggcc cgtgtccacc ctgctgatct acaggatgtc caacctggcc
240
```

agcggcgtgc ccgatagatt cagcggctcc ggcagcggca cagacttcac cctgaagatc
300

agcagggtgg aggccgagga cttcggcgtg tactactgca tgcagcacct ggagtaccct
360

ttcaccttcg gcggcggcac caaggtggag atcaagcgta cggtggctgc cccctccgtg
420

ttcatcttcc cccccagcga tgagcagctg aagagcggca cagccagcgt ggtgtgcctg
480

ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag
540

agcggcaaca gccaggagtc cgtgaccgag caggacagca aggacagcac ctacagcctg
600

agcagcacac tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag
660

gtgacccatc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgctga
720

<210> 405
<211> 219
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 405
Glu Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Ile Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Lys Ala Arg Pro Val
35 40 45

Ser Thr Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu 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 Ala Glu Asp Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 406
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 406
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 407

<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 407
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 408
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 408
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 409
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 409
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 410
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 410

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115


<210> 411
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica


<400> 411
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
```

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 412
<211> 109
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 412
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 413
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 413
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 414
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 414
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 415
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 415
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 416
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 416
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 417
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 417
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 418
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 418
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115


<210> 419
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica


<400> 419
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
```

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 420
<211> 10
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:peptida sintetica

<400> 420
Gly Phe Ile Ile Lys Ala Thr Tyr Met His
1 5 10

<210> 421
<211> 17
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:peptida sintetica

<400> 421
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Glu Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Val

<210> 422
<211> 7
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:peptida sintetica

<400> 422
Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 423
<211> 11
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 423
Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 424
<211> 7
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 424
His Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 425
<211> 9
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 425
Gln His Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 426
<211> 103
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 426
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gly Gly
85 90 95

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100

<210> 427
<211> 111
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 427
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 428
<211> 10
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:peptida sintetica

<400> 428
Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Ala Met His
1 5 10

<210> 429
<211> 16
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:peptida sintetica

<400> 429
Thr Phe Ile Pro Leu Leu Asp Thr Ser Asp Tyr Asn Gln Asn Phe Lys
1 5 10 15

<210> 430
<211> 11
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 430
Met Gly Val Thr His Ser Tyr Val Met Asp Ala
1 5 10

<210> 431
<211> 11
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 431
Arg Ala Ser Gln Pro Ile Ser Ile Ser Val His
1 5 10

<210> 432
<211> 7
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 432
Phe Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 433
<211> 9
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 433
Gln Gln Thr Phe Ser Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 434
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 434
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Glu Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 435
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 435
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Phe Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 436
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 436
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Leu Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 437
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 437
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 438
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 438
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Val Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 439
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 439
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Phe Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 440
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 440
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Ile Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 441
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 441
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Leu Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 442
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 442
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

```
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asn Tyr Arg Val Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 443
<211> 525
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 443

```
Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp
1               5                   10                  15

Val Ala Pro Val Lys Pro Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val
            20                  25                  30

Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile
        35                  40                  45

Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln
    50                  55                  60

His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu
65                  70                  75                  80

Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro
                85                  90                  95

Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly
            100                 105                 110

Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln
        115                 120                 125

Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala
    130                 135                 140

Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys
145                 150                 155                 160

Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro
                165                 170                 175
```

```
Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser
            180                 185                 190

Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln
        195                 200                 205

Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser
    210                 215                 220

Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly
225                 230                 235                 240

Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn
                245                 250                 255

Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala
            260                 265                 270

Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val
        275                 280                 285

Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu
305                 310                 315                 320

Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His
                325                 330                 335

Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr
            340                 345                 350

Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu
        355                 360                 365

Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser
    370                 375                 380

Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala
385                 390                 395                 400

Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln
                405                 410                 415

Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser
            420                 425                 430

Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly
```

```
        435                 440                 445

His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu
    450                 455                 460

Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro
465                 470                 475                 480

Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln
                485                 490                 495

Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro
            500                 505                 510

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln Leu
        515                 520                 525


<210> 444
<211> 521
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 444
Met Arg Glu Asp Leu Leu Leu Gly Phe Leu Leu Leu Gly Leu Leu Trp
1               5                   10                  15

Glu Ala Pro Val Val Ser Ser Gly Pro Gly Lys Glu Leu Pro Val Val
            20                  25                  30

Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Val His Leu Pro Cys Ser Leu Lys Ser
        35                  40                  45

Pro Asn Leu Asp Pro Asn Phe Leu Arg Arg Gly Gly Val Ile Trp Gln
    50                  55                  60

His Gln Pro Asp Ser Gly Gln Pro Thr Pro Ile Pro Ala Leu Asp Leu
65                  70                  75                  80

His Gln Gly Met Pro Ser Pro Arg Gln Pro Ala Pro Gly Arg Tyr Thr
                85                  90                  95

Val Leu Ser Val Ala Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly Arg Gln Pro Leu
            100                 105                 110

His Pro His Val Gln Leu Glu Glu Arg Gly Leu Gln Arg Gly Asp Phe
        115                 120                 125

Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Leu Arg Thr Asp Ala Gly Glu Tyr His
    130                 135                 140

Ala Thr Val Arg Leu Pro Asn Arg Ala Leu Ser Cys Ser Leu Arg Leu
145                 150                 155                 160
```

```
Arg Val Gly Gln Ala Ser Met Ile Ala Ser Pro Ser Gly Val Leu Lys
                165                 170                 175

Leu Ser Asp Trp Val Leu Leu Asn Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg
            180                 185                 190

Pro Val Ser Val His Trp Phe Gln Gly Gln Asn Arg Val Pro Val Tyr
        195                 200                 205

Asn Ser Pro Arg His Phe Leu Ala Glu Thr Phe Leu Leu Leu Pro Gln
    210                 215                 220

Val Ser Pro Leu Asp Ser Gly Thr Trp Gly Cys Val Leu Thr Tyr Arg
225                 230                 235                 240

Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Thr Tyr Asn Leu Lys Val Leu Gly Leu
                245                 250                 255

Glu Pro Val Ala Pro Leu Thr Val Tyr Ala Ala Glu Gly Ser Arg Val
            260                 265                 270

Glu Leu Pro Cys His Leu Pro Pro Gly Val Gly Thr Pro Ser Leu Leu
        275                 280                 285

Ile Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly Pro Glu Leu Pro Val Ala
    290                 295                 300

Gly Lys Ser Gly Asn Phe Thr Leu His Leu Glu Ala Val Gly Leu Ala
305                 310                 315                 320

Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys Ser Ile His Leu Gln Gly Gln Gln Leu
                325                 330                 335

Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Val Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe
            340                 345                 350

Gly Leu Pro Gly Ser Arg Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Ala
        355                 360                 365

Ser Gly Lys Glu Arg Phe Val Trp Arg Pro Leu Asn Asn Leu Ser Arg
    370                 375                 380

Ser Cys Pro Gly Pro Val Leu Glu Ile Gln Glu Ala Arg Leu Leu Ala
385                 390                 395                 400

Glu Arg Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Glu Gly Gln Arg Leu Leu Gly Ala
                405                 410                 415

Thr Val Tyr Ala Ala Glu Ser Ser Ser Gly Ala His Ser Ala Arg Arg
```

```
            420                 425                 430

Ile Ser Gly Asp Leu Lys Gly Gly His Leu Val Leu Val Leu Ile Leu
        435                 440                 445

Gly Ala Leu Ser Leu Phe Leu Leu Val Ala Gly Ala Phe Gly Phe His
    450                 455                 460

Trp Trp Arg Lys Gln Leu Leu Leu Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu His
465                 470                 475                 480

Gly Ile Gln Pro Phe Pro Ala Gln Arg Lys Ile Glu Glu Leu Glu Arg
                485                 490                 495

Glu Leu Glu Thr Glu Met Gly Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro
            500                 505                 510

Gln Leu Glu Pro Glu Pro Arg Gln Leu
        515                 520


<210> 445
<211> 533
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis


<220>
<221> MOD_RES
<222> (74)..(74)
<223> Orice aminoacid

<400> 445
Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp
1               5                   10                  15

Val Ala Pro Val Lys Pro Pro Gln Pro Gly Ala Glu Ile Ser Val Val
            20                  25                  30

Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile
        35                  40                  45

Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln
    50                  55                  60

His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Xaa Ala Pro Gly His Pro Pro
65                  70                  75                  80

Val Pro Gly His Arg Pro Ala Ala Pro Tyr Ser Trp Gly Pro Arg Pro
                85                  90                  95

Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly
            100                 105                 110
```

```
Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln
        115                 120                 125

Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala
    130                 135                 140

Gly Glu Tyr Arg Ala Thr Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys
145                 150                 155                 160

Arg Leu Arg Leu Arg Val Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro
                165                 170                 175

Gly Ser Leu Arg Thr Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser
            180                 185                 190

Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Ser Arg Gly Gln
        195                 200                 205

Gly Arg Val Pro Val Gln Gly Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser
    210                 215                 220

Phe Leu Phe Leu Pro His Val Gly Pro Met Asp Ser Gly Leu Trp Gly
225                 230                 235                 240

Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn
                245                 250                 255

Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Ala Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala
            260                 265                 270

Gly Ala Gly Ser Arg Val Glu Leu Pro Cys Arg Leu Pro Pro Ala Val
        275                 280                 285

Gly Thr Gln Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Ala Pro Pro Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Pro Asp Leu Leu Val Ala Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu
305                 310                 315                 320

Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Ile Cys His Ile Arg
                325                 330                 335

Leu Gln Gly Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr
            340                 345                 350

Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu
        355                 360                 365

Cys Glu Val Thr Pro Ala Ser Gly Gln Glu His Phe Val Trp Ser Pro
    370                 375                 380
```

```
Leu Asn Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala
385                 390                 395                 400

Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu His Gln
                405                 410                 415

Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser
            420                 425                 430

Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Arg Ala Gly
        435                 440                 445

His Leu Pro Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Phe Leu Leu Leu Leu
    450                 455                 460

Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro
465                 470                 475                 480

Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln
                485                 490                 495

Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Leu Glu Pro Glu Pro
            500                 505                 510

Glu Leu Glu Arg Glu Leu Gly Pro Glu Pro Glu Pro Gly Pro Glu Pro
        515                 520                 525

Glu Pro Glu Gln Leu
    530
```

<210> 446
<211> 17
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:peptida sintetica

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Asp, Asn, Ser or Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Ala or Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Gln sau Lys

<220>

<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Glu sau Gly

<400> 446
Asp Ile Asn Pro Asn Xaa Gly Gly Thr Ile Tyr Xaa Gln Lys Phe Xaa
1 5 10 15

Xaa

<210> 447
<211> 441
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 447
Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala
1 5 10 15

Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser
20 25 30

Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly
35 40 45

Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro
50 55 60

Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu
65 70 75 80

Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro
85 90 95

Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
100 105 110

Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Ala
115 120 125

Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Leu
130 135 140

Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro Gly Ser Leu Arg Ala Ser
145 150 155 160

Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala
165 170 175

```
Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Arg
            180                 185                 190

Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro Gln
        195                 200                 205

Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg
    210                 215                 220

Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu
225                 230                 235                 240

Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val
                245                 250                 255

Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val Gly Thr Arg Ser Phe Leu
            260                 265                 270

Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr
        275                 280                 285

Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala
    290                 295                 300

Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu
305                 310                 315                 320

Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe
                325                 330                 335

Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Val
            340                 345                 350

Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln
        355                 360                 365

Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu
    370                 375                 380

Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly
385                 390                 395                 400

Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser Pro Gly Ala Gln Arg Ser
                405                 410                 415

Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly His Leu Leu His His His
            420                 425                 430

His His His His His His Gly Gly Gln
        435                 440
```

<210> 448
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 448
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 449
<211> 109
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 449
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 450
<211> 111
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 450
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 Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 451
<211> 111
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 451
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 Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu

20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 452
<211> 111
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 452
Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 453
<211> 111
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>

<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 453
Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 454
<211> 17
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:peptida sintetica

<400> 454
Asp Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 455
<211> 17
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:peptida sintetica

<400> 455
Asp Ile Asn Pro Asn Gln Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 456
<211> 17
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:peptida sintetica

<400> 456
Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 457
<211> 17
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:peptida sintetica

<400> 457
Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 458
<211> 17
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:peptida sintetica

<400> 458
Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 459
<211> 111
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: polipeptida sintetica

<400> 459
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

```
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
            20                  25                  30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
    50                  55                  60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65                  70                  75                  80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
                85                  90                  95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110


<210> 460
<211> 111
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica


<400> 460
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
            20                  25                  30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
    50                  55                  60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65                  70                  75                  80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
                85                  90                  95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110


<210> 461
<211> 111
<212> PRT
```

<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 461
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 462
<211> 117
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 462
Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr Ser Val
1 5 10 15

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Val
20 25 30

Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly Asp
35 40 45

Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Glu
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
65 70 75 80

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95

Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 463
<211> 117
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 463
Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr Ser Val
1 5 10 15

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Val
20 25 30

Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly Asp
35 40 45

Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Glu
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
65 70 75 80

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95

Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 464
<211> 119
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:polipeptida sintetica

<400> 464
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Gln Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 465
<211> 11
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:peptida sintetica

<400> 465
Lys Thr Ser Gln Asn Ile Phe Glu Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 466
<211> 7
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale:peptida sintetica

<400> 466
Asn Ala Ser Pro Leu Gln Ala
1 5

<210> 467
<211> 8
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 467
His Gln Tyr Tyr Ser Gly Tyr Thr
1 5

<210> 468
<211> 10
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 468
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr His Met Ala
1 5 10

<210> 469
<211> 17
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 469
Ser Ile Thr Leu Asp Ala Thr Tyr Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 470
<211> 10
<212> PRT
<213> secventa artificiala

<220>
<223> Descrierea secventei artificiale: peptida sintetica

<400> 470
His Arg Gly Phe Ser Val Trp Leu Asp Tyr
1 5 10

(56) Referinţe bibliografice citate in descriere:

1. Huard et al. Immunogenetics, no 39, 1994, p. 213-217
2. Triebel et al. J. Exp. Med., no 171, 1990, p.1393-1405
3. Kisielow et al. Eur. J. Immunol., no 35, 2005, p. 2081-2088
4. Workman et al. J. Immunol., no 182, 2009, p. 1885-1891
5. Andreae et al. J. Immunol., no 168, 2002, p. 3874-3880
6. Blackburn et al. Nat. Immunol., no 10, 2009, p. 29-37

(57) Revendicări:

1. Anticorp sau fragment al acestuia de legare la antigen, care specific leagă LAG3 umană, conţinând:
(1) domeniul variabil al lanţului uşor, care conţine:
CDR-L1 care conţine secvenţa aminoacidă: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);
CDR-L2 care conţine secvenţa aminoacidă: GASNLES (SEQ ID NO: 39) şi
CDR-L3 care conţine secvenţa aminoacidă: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40) şi
domeniul variabil al lanţului greu, care conţine:
CDR-H1 care conţine secvenţa aminoacidă: DYNVD (SEQ ID NO: 33);
CDR-H2 care conţine secvenţa aminoacidă: DINPNNGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 458) şi
CDR-H3 care conţine secvenţa aminoacidă: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35) sau
(2) domeniul variabil al lanţului uşor, care conţine:
CDR-L1 care conţine secvenţa aminoacidă: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);
CDR-L2 care conţine secvenţa aminoacidă: GASNLES (SEQ ID NO: 39) şi
CDR-L3 care conţine secvenţa aminoacidă: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40) şi
domeniul variabil al lanţului greu, care conţine:
CDR-H1 care conţine secvenţa aminoacidă: DYNVD (SEQ ID NO: 33);
CDR-H2 care conţine secvenţa aminoacidă: DINPNSGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 456) şi
CDR-H3 care conţine secvenţa aminoacidă: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35) sau
(3) domeniul variabil al lanţului uşor, care conţine:
CDR-L1 care conţine secvenţa aminoacidă: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);
CDR-L2 care conţine secvenţa aminoacidă: GASNLES (SEQ ID NO: 39) şi
CDR-L3 care conţine secvenţa aminoacidă: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40) şi
domeniul variabil al lanţului greu, care conţine:
CDR-H1 care conţine secvenţa aminoacidă: DYNVD (SEQ ID NO: 33);
CDR-H2 care conţine secvenţa aminoacidă: DINPNDGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 457) şi
CDR-H3 care conţine secvenţa aminoacidă: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35) sau
(4) domeniul variabil al lanţului uşor, care conţine:
CDR-L1 care conţine secvenţa aminoacidă: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);
CDR-L2 care conţine secvenţa aminoacidă: GASNLES (SEQ ID NO: 39) şi
CDR-L3 care conţine secvenţa aminoacidă: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40) şi
domeniul variabil al lanţului greu, care conţine:
CDR-H1 care conţine secvenţa aminoacidă: DYNVD (SEQ ID NO: 33);
CDR-H2 care conţine secvenţa aminoacidă: DINPNQGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 455) şi
CDR-H3 care conţine secvenţa aminoacidă: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35) sau
(5) domeniul variabil al lanţului uşor, care conţine:
CDR-L1 care conţine secvenţa aminoacidă: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);
CDR-L2 care conţine secvenţa aminoacidă: GASNLES (SEQ ID NO: 39) şi
CDR-L3 care conţine secvenţa aminoacidă: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40) şi
domeniul variabil al lanţului greu, care conţine:
CDR-H1 care conţine secvenţa aminoacidă: DYNVD (SEQ ID NO: 33);
CDR-H2 care conţine secvenţa aminoacidă: DINPNGGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 454) şi
CDR-H3 care conţine secvenţa aminoacidă: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35).

2. Anticorp sau fragment al acestuia de legare la antigen, conform revendicării 1, care conţine:
domeniul variabil al lanţului uşor, conţinând:
CDR-L1, care conţine secvenţa aminoacidă: KASQSLDYEGDSDMN (SEQ ID NO: 38);
CDR-L2, care conţine secvenţa aminoacidă: GASNLES (SEQ ID NO: 39); şi
CDR-L3, care conţine secvenţa aminoacidă: QQSTEDPRT (SEQ ID NO: 40) şi
domeniul variabil al lanţului greu, conţinând:
CDR-H1, care conţine secvenţa aminoacidă: DYNVD (SEQ ID NO: 33);
CDR-H2, care conţine secvenţa aminoacidă: DINPNNGGTIYAQKFQE (SEQ ID NO: 457) şi

CDR-H3, care conţine secvenţa aminoacidă: NYRWFGAMDH (SEQ ID NO: 35).

3. Anticorp sau fragment al acestuia de legare la antigen, conform revendicării 1, care conţine:

(1) domeniul variabil al lanţului uşor conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-131 din SEQ ID NO: 126, şi domeniul variabil al lanţului greu conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 1-119 din SEQ ID NO: 106 sau

(2) domeniul variabil al lanţului uşor conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-131 din SEQ ID NO: 126, şi domeniul variabil al lanţului greu conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 1-119 din SEQ ID NO: 108 sau

(3) domeniul variabil al lanţului uşor conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-131 din SEQ ID NO: 126, şi domeniul variabil al lanţului greu conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 1-119 din SEQ ID NO: 110 sau

(4) domeniul variabil al lanţului uşor conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-131 din SEQ ID NO: 126, şi domeniul variabil al lanţului greu conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 1-119 din SEQ ID NO: 112 sau

(5) domeniul variabil al lanţului uşor conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-131 din SEQ ID NO: 126, şi domeniul variabil al lanţului greu conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 1-119 din SEQ ID NO: 122.

4. Anticorp sau fragment de legare la antigen, conform revendicării 1, care conţine:

(1) lanţul uşor al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126, şi lanţul greu al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în SEQ ID NO: 106 sau

(2) lanţul uşor al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126, şi lanţul greu al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în SEQ ID NO: 108 sau

(3) lanţul uşor al imunoglobulinei conţinand secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126, şi lanţul greu al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în SEQ ID NO: 110 sau

(4) lanţul uşor al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126, şi lanţul greu al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în SEQ ID NO: 112 sau

(5) lanţul uşor al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126, şi lanţul greu al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în SEQ ID NO: 114 sau

(6) lanţul uşor al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126, şi lanţul greu al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în SEQ ID NO: 116 sau

(7) lanţul uşor al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126, şi lanţul greu al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în SEQ ID NO: 118 sau

(8) lanţul uşor al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126, şi lanţul greu al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în SEQ ID NO: 120 sau

(9) lanţul uşor al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126, şi lanţul greu al imunoglobulinei conţinând secvenţa aminoacidă din SEQ ID NO: 122.

5. Anticorp sau fragment de legare la antigen, conform oricăreia din revendicările 1-4, care reprezintă un anticorp.

6. Anticorp sau fragment de legare la antigen, conform oricăreia din revendicările 1-4, care este umanizat.

7. Anticorp sau fragment al acestuia de legare la antigen, care leagă specific LAG3 uman, conţine un domeniu variabil al lanţului uşor, conţinând aminoacizii 21-131 din SEQ ID NO: 126 şi un domeniu variabil al lanţului greu, conţinând aminoacizii 1-119 din SEQ ID NO: 116.

8. Anticorp sau fragment de legare la antigen, conform revendicării 7, care conţine un lanţ uşor al imunoglobulinei, conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126 şi un lanţ greu al imunoglobulinei, conţinând secvenţa aminoacidă prezentă în SEQ ID NO: 116.

9. Anticorp, care leagă specific LAG3 uman, constituit din două lanţuri grele de imunoglobulină şi două lanţuri uşoare de imunoglobulină, în care fiecare lanţ uşor de

imunoglobulină constă din secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126 şi fiecare lanţ greu de imunoglobulină constă din secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 1-119 din SEQ ID NO: 116 şi regiunea constantă a IgG4 umane cu mutaţia S228P, conform sistemului EU.

10. Anticorp, care leagă specific LAG3 uman, constituit din două lanţuri grele de imunoglobulină şi două lanţuri uşoare de imunoglobulină, în care fiecare lanţ uşor de imunoglobulină constă din secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126 şi fiecare lanţ greu de imunoglobulină constă din secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 1-119 din SEQ ID NO: 116 şi regiunea constantă a IgG4 umane.

11. Anticorp, care leagă specific LAG3 uman, constituit din două lanţuri grele de imunoglobulină şi două lanţuri uşoare de imunoglobulină, în care fiecare lanţ uşor de imunoglobulină conţine secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126 şi fiecare lanţ greu de imunoglobulină conţine secvenţa aminoacidă prezentă în SEQ ID NO: 116.

12. Anticorp, care leagă specific LAG3 uman, constituit din două lanţuri grele de imunoglobulină şi două lanţuri uşoare de imunoglobulină, în care fiecare lanţ uşor de imunoglobulină constă din secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126 şi fiecare lanţ greu de imunoglobulină constă din secvenţa aminoacidă prezentă în SEQ ID NO: 116.

13. Anticorp, care leagă specific LAG3 uman, constituit din două lanţuri grele de imunoglobulină şi două lanţuri uşoare de imunoglobulină, în care fiecare lanţ uşor de imunoglobulină constă din secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126 şi fiecare lanţ greu de imunoglobulină conţine secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 1-119 din SEQ ID NO: 116.

14. Anticorp sau fragment de legare la antigen, conform oricăreia din revendicările 1-13, care se exprimă în celule ovariene de hamster chinezesc.

15. Anticorp sau fragment de legare la antigen, conform oricăreia din revendicările 1-13, care se glicozilează cu unul sau câţiva CHO glicani N-legaţi, selectaţi din grupa, constând din G0-F, G1-F, G2-F, G0, G1, G2 şi Man5.

16. Compoziţie cu conţinut de anticorp sau fragment de legare la antigen, conform oricăreia din revendicările 1-15, şi un purtător sau diluant farmaceutic acceptabil.

17. Polinucleotidă, care codifică orice lanţ uşor sau lanţ greu al anticorpilor sau fragmentelor de legare la antigen, conform oricăreia din revendicările 1-13.

18. Vector, care conţine polinucleotidă, conform revendicării 17.

19. Celulă-gazdă cu conţinut de anticorp, fragment de legare la antigen, polinucleotidă sau vector, conform oricăreia din revendicările 1-13 si 17-18.

20. Compoziţie cu conţinut de anticorp sau fragment de legare la antigen, conform oricăreia din revendicările 1-15, şi de anticorp anti-PD-1.

21. Compoziţie conţinând anticorp, care leagă specific LAG3 uman, constituit din două lanţuri grele de imunoglobulină şi două lanţuri uşoare de imunoglobulină, în care fiecare lanţ uşor de imunoglobulină constă din secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126 şi fiecare lanţ greu de imunoglobulină constă din secvenţa aminoacidă prezentă în SEQ ID NO: 116 şi pembrolizumab.

22. Compoziţie conţinând anticorp, care leagă specific LAG3 uman, constituit din două lanţuri grele de imunoglobulină şi două lanţuri uşoare de imunoglobulină, în care fiecare lanţ uşor de imunoglobulină constă din secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126 şi fiecare lanţ greu de imunoglobulină conţine secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 1-119 din SEQ ID NO: 116 şi pembrolizumab.

23. Compoziţie conţinând anticorp, care leagă specific LAG3, constituit din două lanţuri grele de imunoglobulină şi două lanţuri uşoare de imunoglobulină, în care fiecare lanţ uşor de imunoglobulină constă din secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126 şi fiecare lanţ greu de imunoglobulină constă din secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 1-119 din SEQ ID NO: 116 şi regiunea constantă a IgG4 umane cu mutaţia S228P, conform sistemului EU, şi pembrolizumab.

24. Compoziţie conţinând anticorp, constituit din două lanţuri grele de imunoglobulină şi două lanţuri uşoare de imunoglobulină, în care fiecare lanţ uşor de imunoglobulină constă din secvenţa aminoacidă prezentă în aminoacizii 21-238 din SEQ ID NO: 126 şi fiecare lanţ greu de imunoglobulină conţine secvenţa aminoacidă prezentă în SEQ ID NO: 116 şi pembrolizumab.

25. Anticorp, conform oricăreia din revendicările 21-24, care se exprimă în celule ovariene de hamster chinezesc.

26. Anticorp sau fragment de legare la antigen, conform oricăreia din revendicările 1-15, sau compoziţie, conform revendicării 16, pentru utilizare în tratamentul cancerului.

27. Anticorp sau fragment de legare la antigen sau compoziţie, conform revendicării 26, în care anticorpul sau fragmentul de legare la antigen sau compoziţia trebuie să se administreze concomitent cu pembrolizumab.

28. Compoziţie, conform oricăreia din revendicările 21-24, pentru utilizare in tratamentul cancerului.

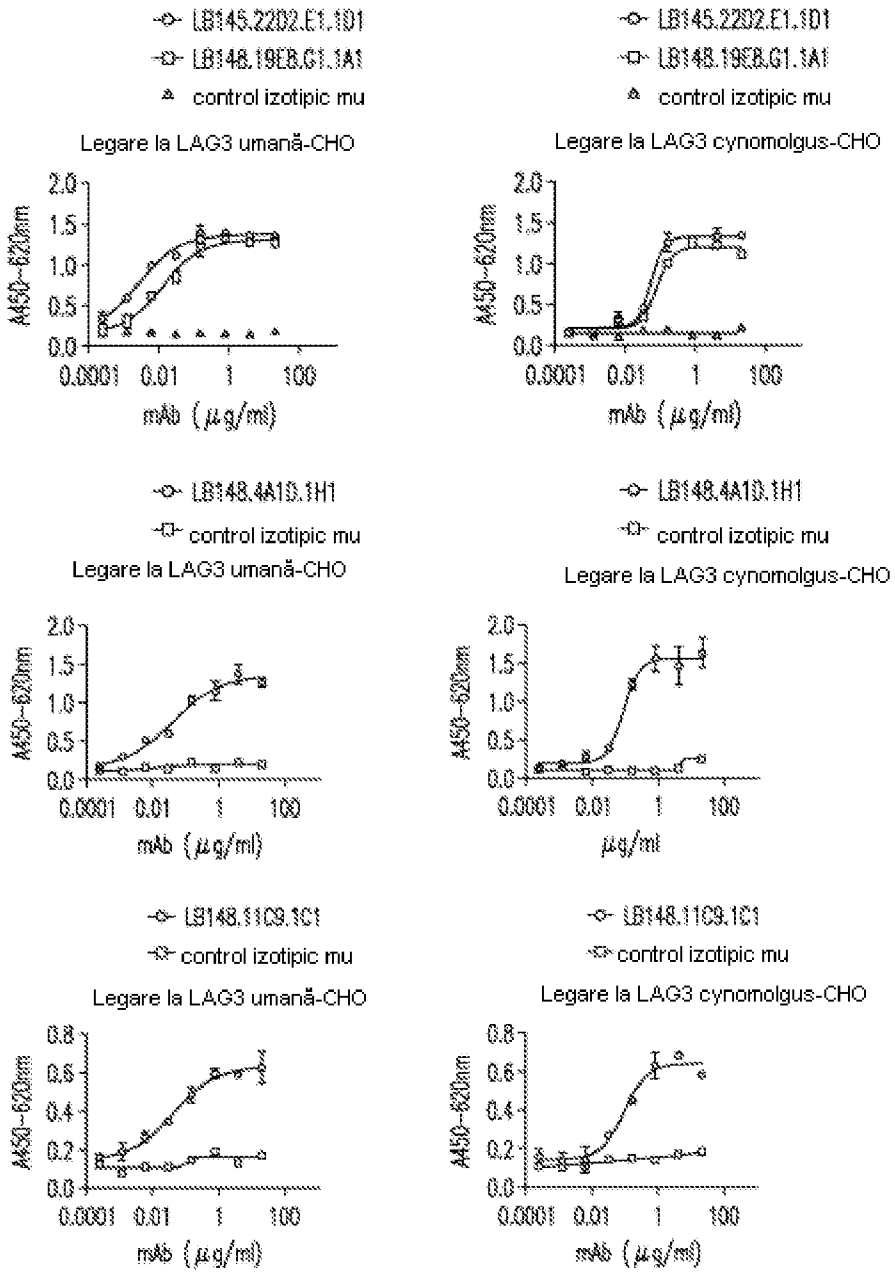
LB145.22D2.E1.1D1
LB148.19E8.G1.1A1
control izotipic mu
Legare la LAG3 umană-CHO
A450-620nm
mAb (μg/ml)
LB145.22D2.E1.1D1
LB148.19E8.G1.1A1
control izotipic mu
Legare la LAG3 cynomolgus-CHO
A450-620nm
mAb (μg/ml)
LB148.4A10.1H1
control izotipic mu
Legare la LAG3 umană-CHO
A450-620nm
mAb (μg/ml)
LB148.4A10.1H1
control izotipic mu
Legare la LAG3 cynomolgus-CHO
A450-620nm
μg/ml
LB148.11C9.1C1
control izotipic mu
Legare la LAG3 umană-CHO
A450-620nm
mAb (μg/ml)
LB148.11C9.1C1
control izotipic mu
Legare la LAG3 cynomolgus-CHO
A450-620nm
mAb (μg/ml)

fig. 1

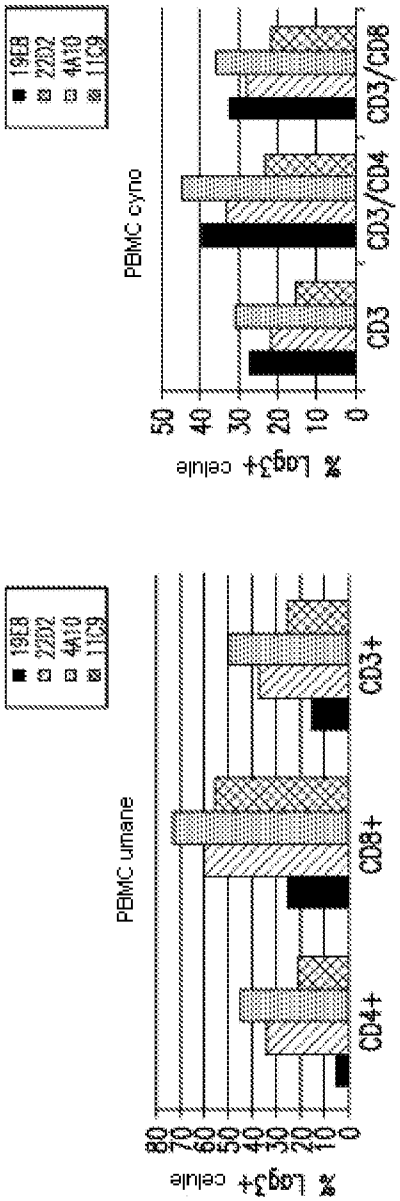
19C8
22D2
4A10
11C9
PBMC cyno
% Lag3+ cellule
0
10
20
30
40
50
CD3
CD3/CD4
CD3/CD8
19C8
22D2
4A10
11C9
PBMC umane
% Lag3+ cellule
0
10
20
30
40
50
60
70
80
CD4+
CD8+
CD3+

fig. 2

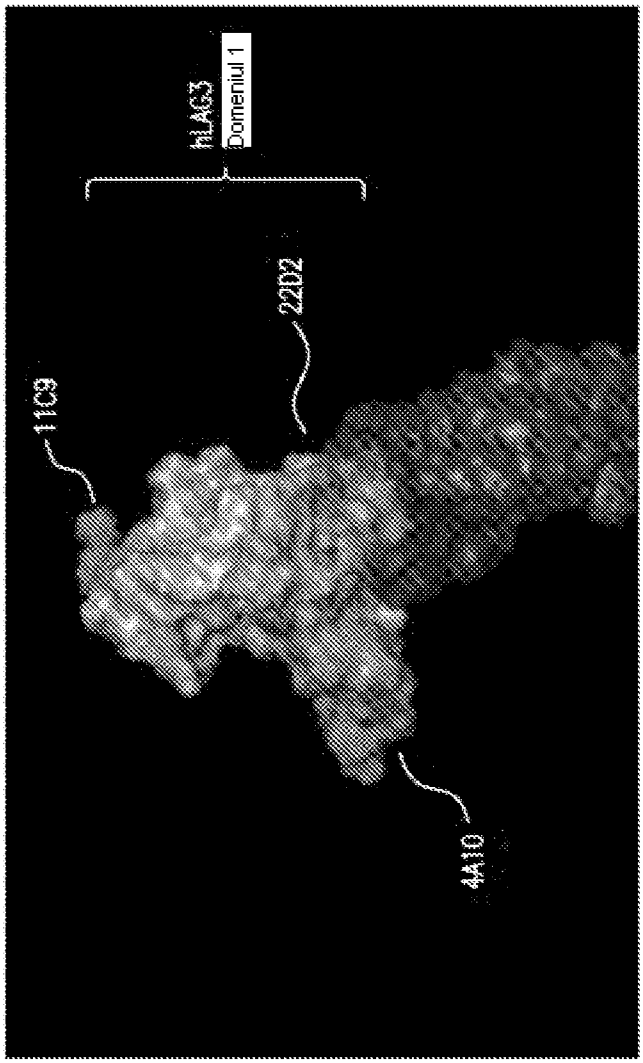

fig. 3

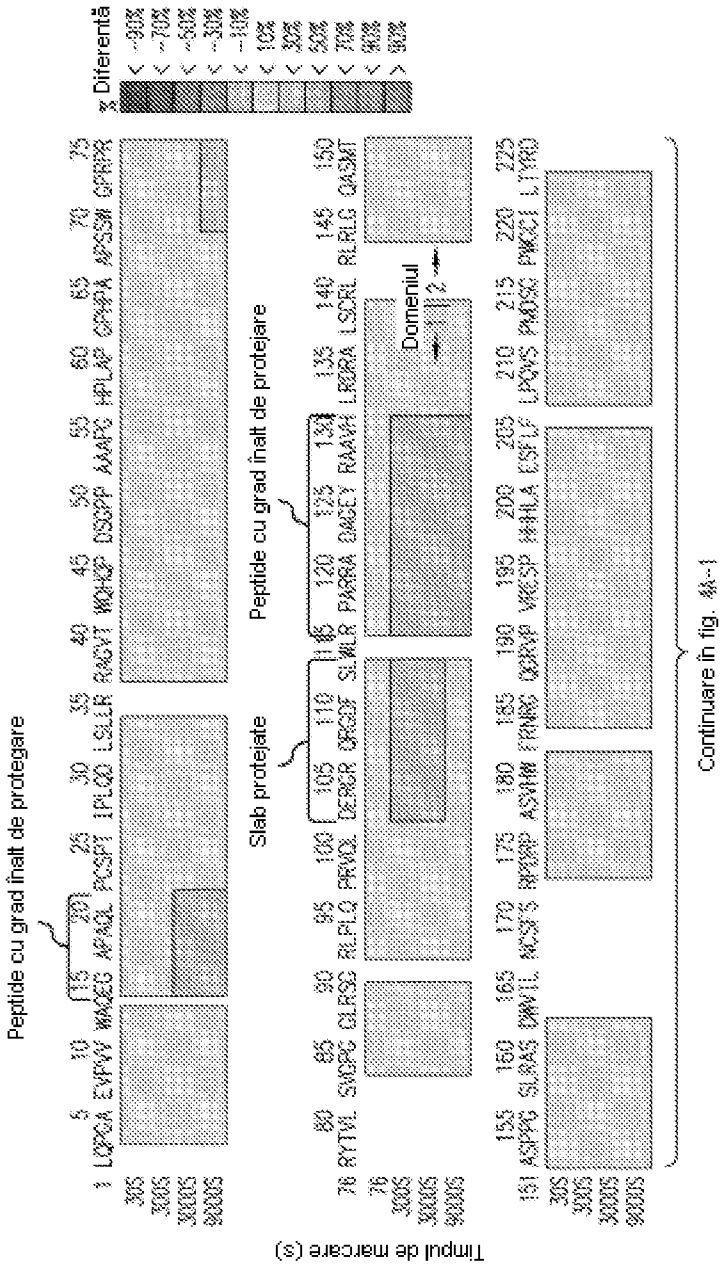
% Diferență
Peptide cu grad înalt de protegare
Peptide cu grad înalt de protejare
Slab protejate
Peptide cu grad înalt de protejare
Domeniul
Continuare în fig. 4A-1
Timpul de marcare (s)

fig. 4A

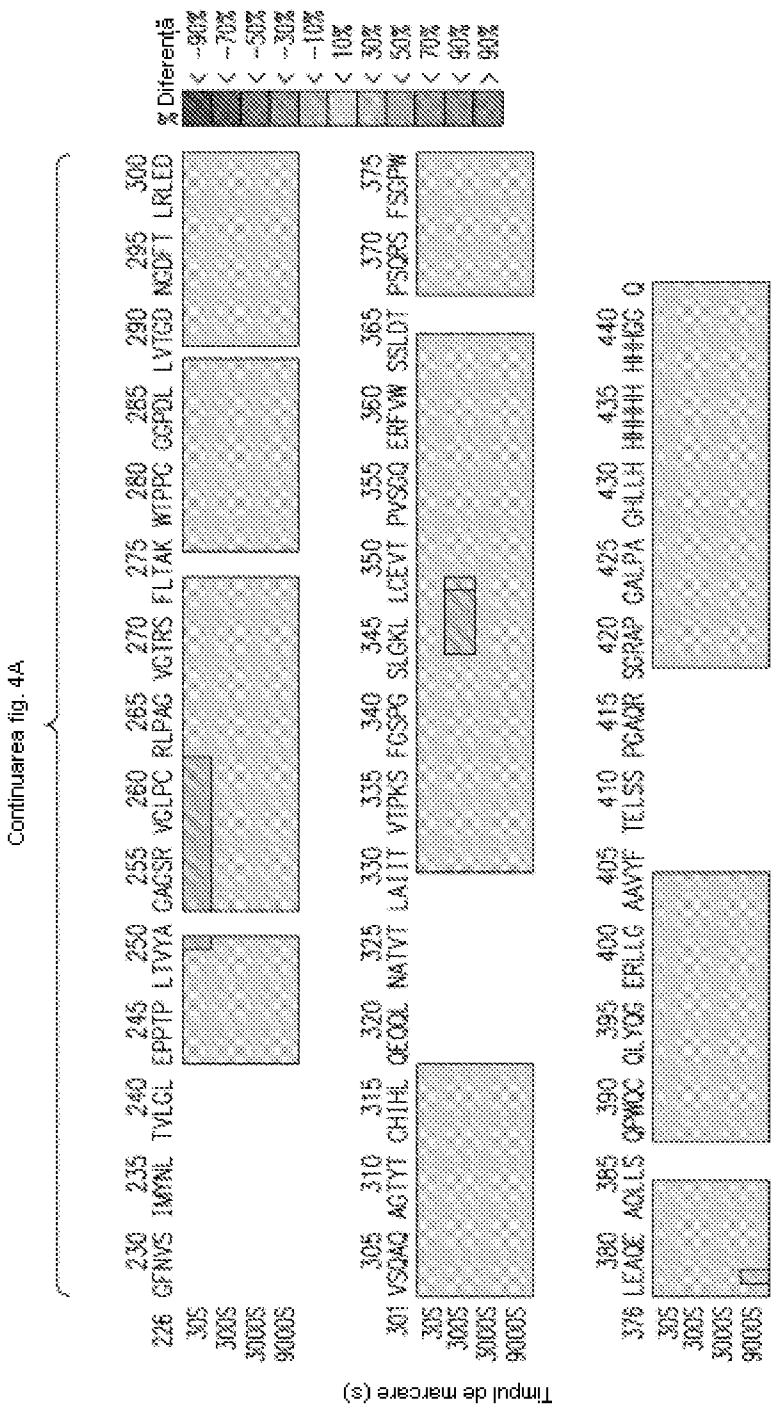

fig. 4A-1

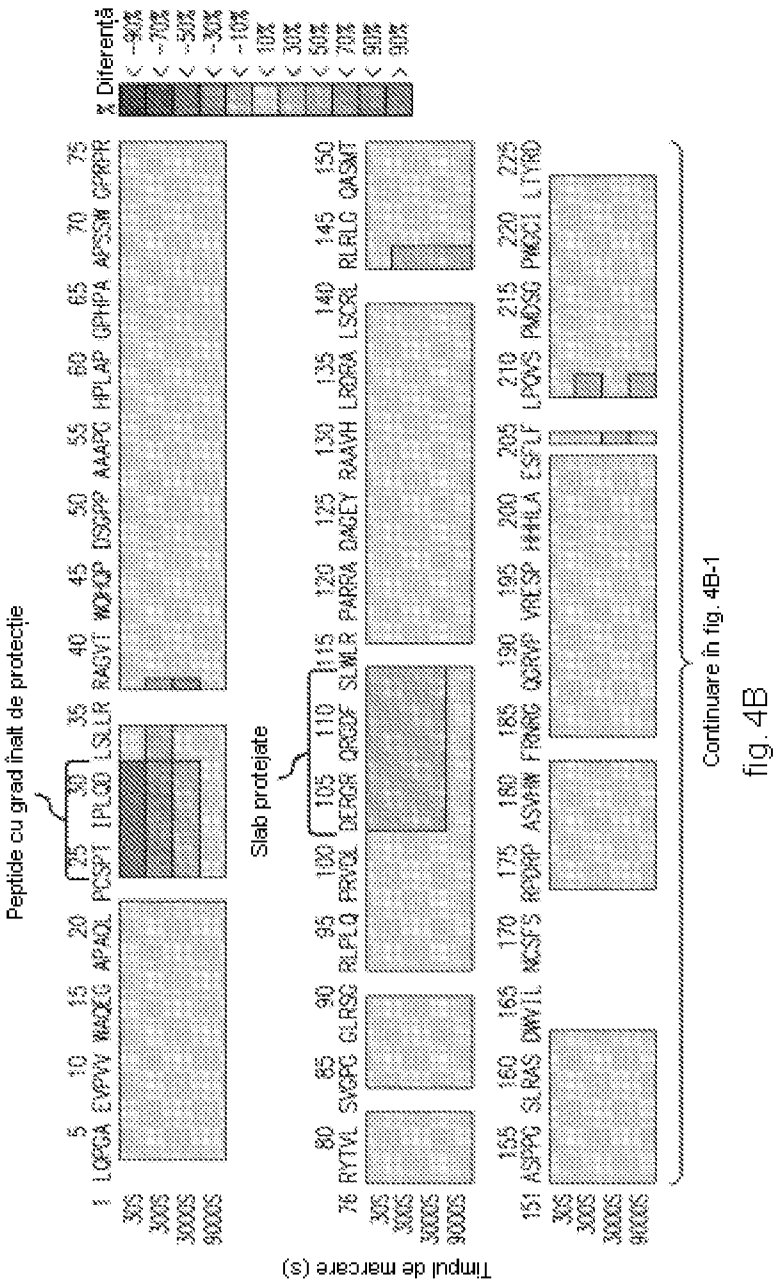
% Diferență
Peptide cu grad înalt de protecție
Slab protejate
Timpul de marcare (s)
Continuare în fig. 4B-1

fig. 4B

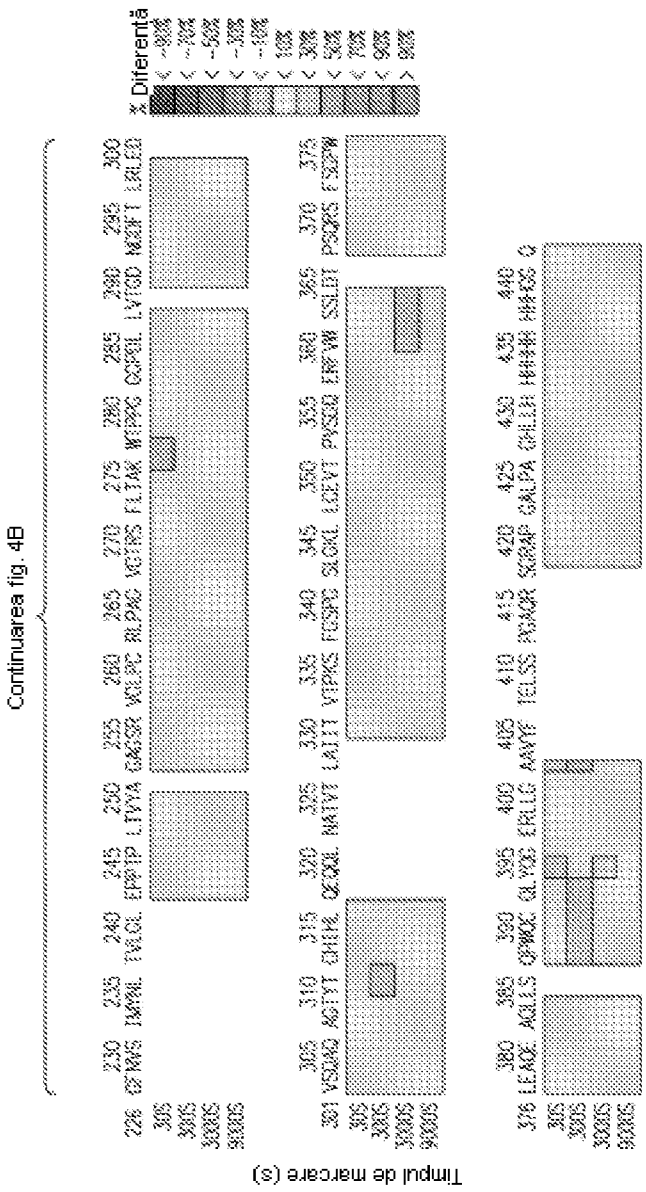

fig. 4B-1

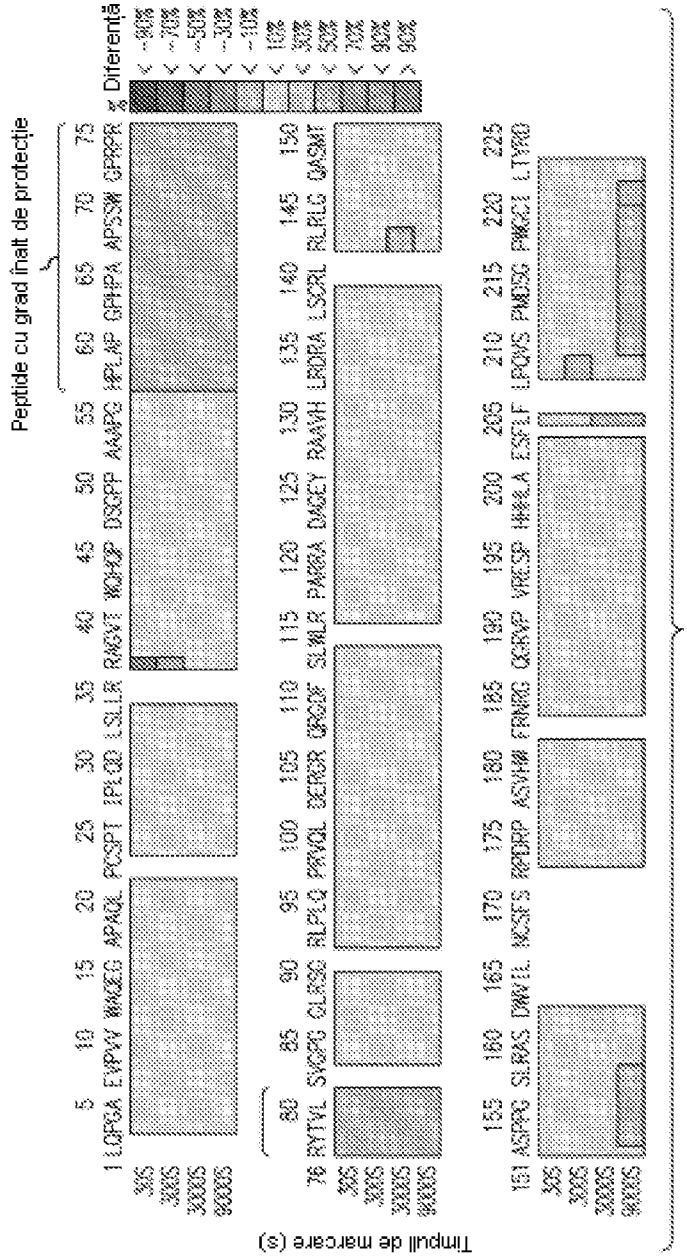
Peptide cu grad înalt de protecție
% Diferență
Timpul de marcare (s)
Continuare în fig. 4C-1

fig. 4C

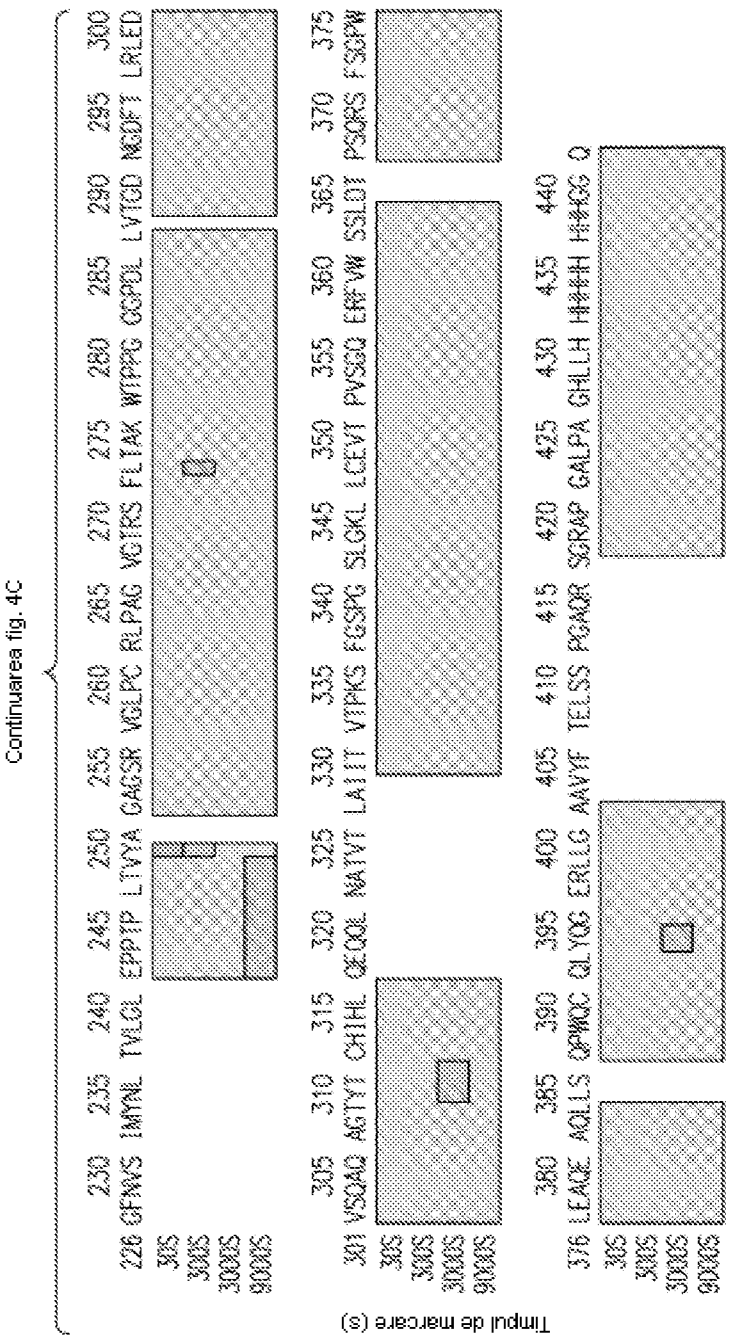
Continuarea fig. 4C
Timpul de marcare (s)
226 GFNVS IMYNL TVLGL EPPTP LTVYA GAGSK VGLPC RLPAG VGTRS FLTAK WTPPG GGPDL LVTGD NQDFT LRLED
376 LEAQE AQLLS QPWQC QLYQG ERLLG AAYYF TELSS PGAQR SGRAP GALPA GHLLH HHHH HHHS Q

fig. 4C-1

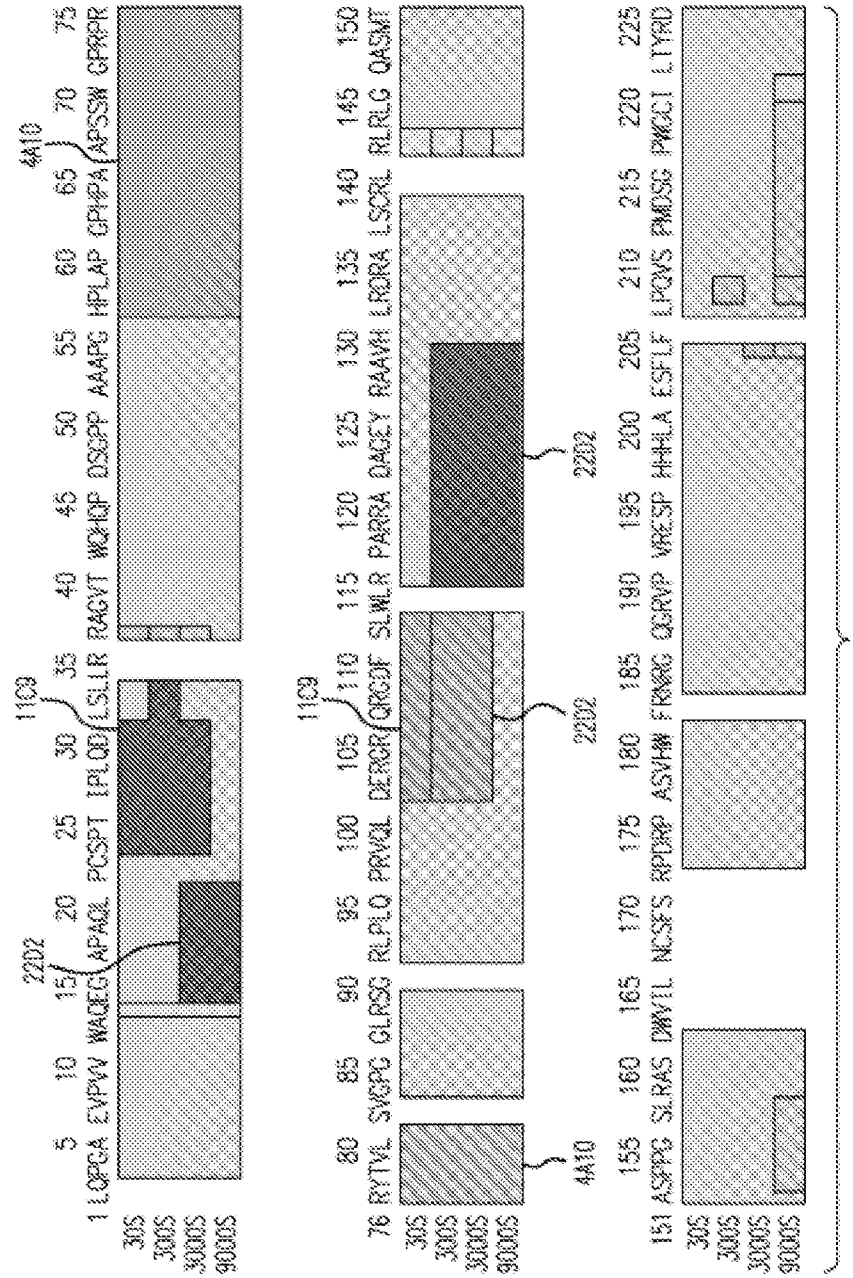

fig. 5A

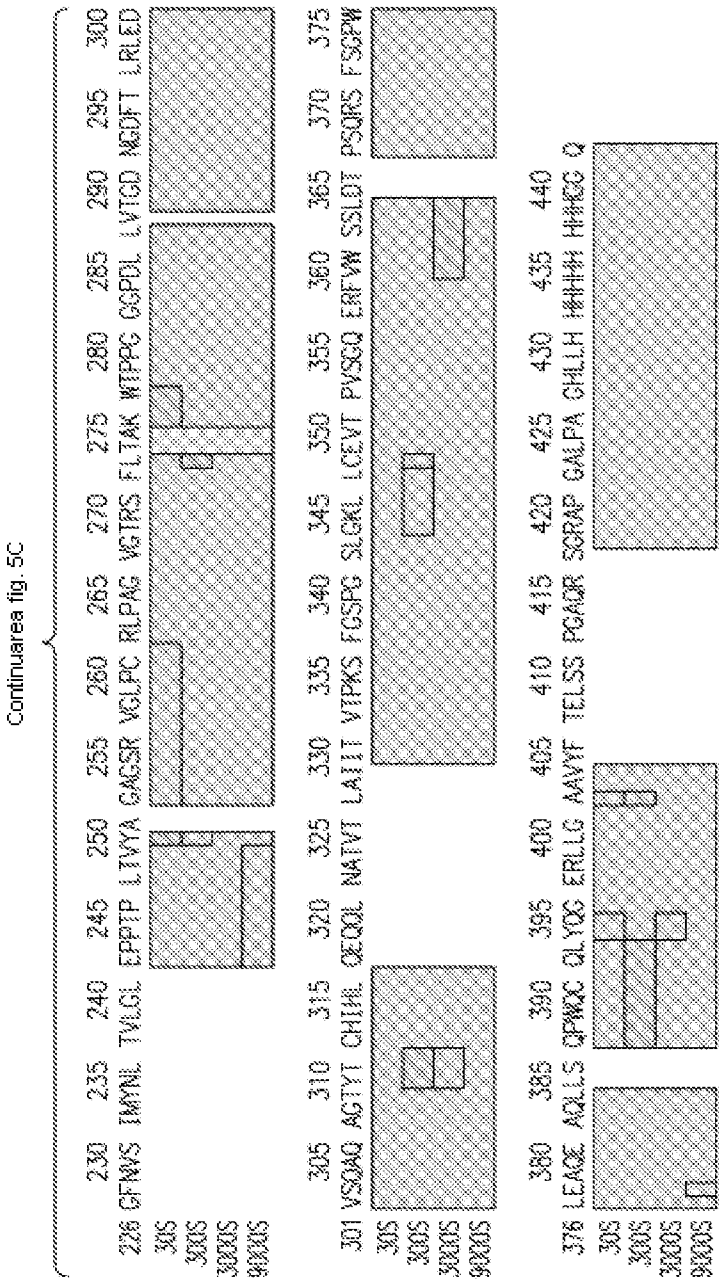
Continuarea fig. 5C
230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300
226 GFNVS IMYNL TVLGL EPPTP LIVYA GACSR VGLPC RLPAG VGTRS FLTAK WTPPC GCPDL LVTGD MGDFT LRLED
305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375
301 VSQDAQ AGTYI CHIHL QEQQL NATVI LAIIT VIPKS FGSPG SLGKL LCEVT PYSCQ ERFVW SSLDI PSQRS FSCPW
380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440
376 LEAQE AQLLS QPWQC QLYQG ERLLG AAVYF TELSS PGAQR SQRAP GALPA CHLIH HHHHH HHHCG Q
305
3005
30005
90005

fig. 5A-1

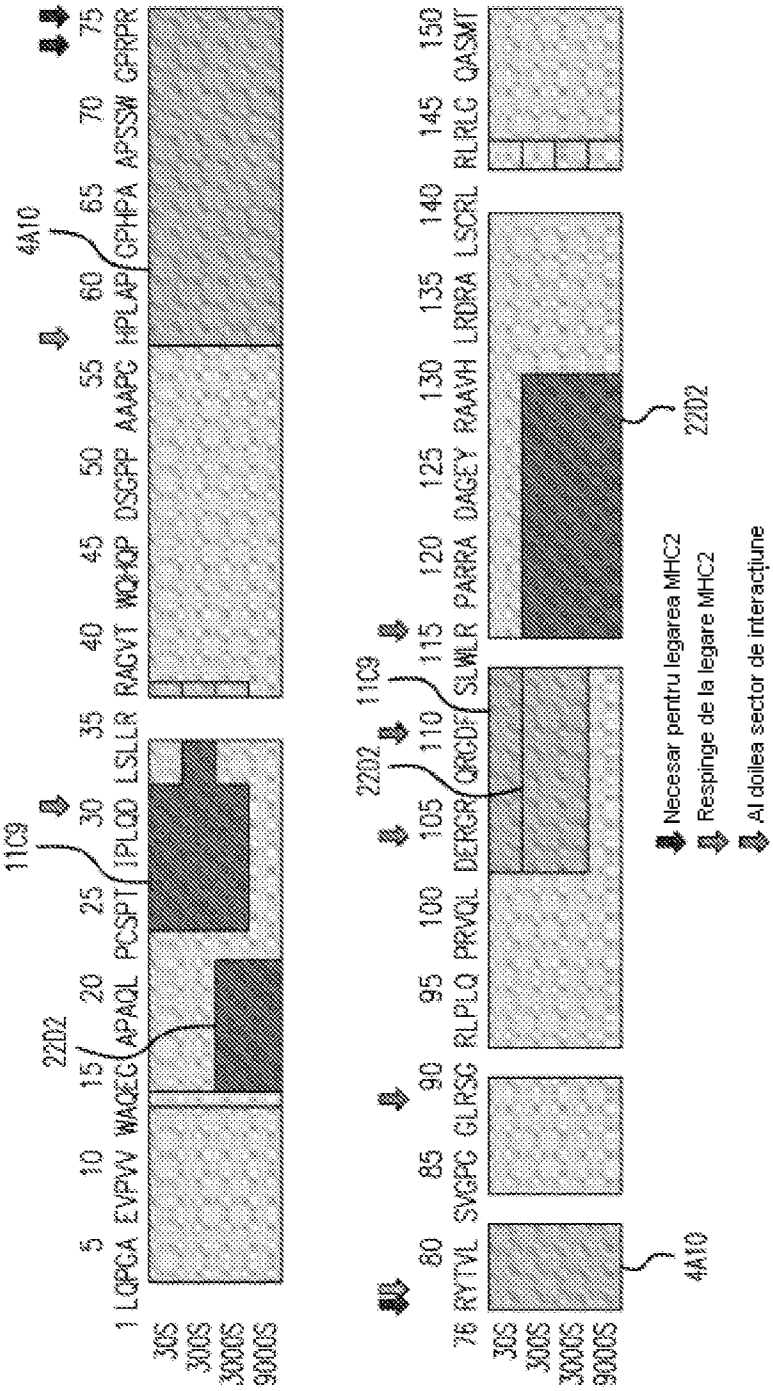
4410
1109
2202
1 LQPGA EVPVV WAQEG APAQL PCSPT IPLQD LSLLR RAGVT WQAQP DSGPP AAAPC HPLAP GPHPA APSSW GFPPR
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75
76 RYTVL SVGPC GLRSC RLPLQ PRVQL DERGR QRCDF SLWLR PARRA DAGEY RAAVH LRDRA LSCRL RLRLG QASMT
80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150
305
3005
30005
90005
Necesar pentru legarea MHC2
Respinge de la legare MHC2
Al doilea sector de interacțiune

fig. 5B

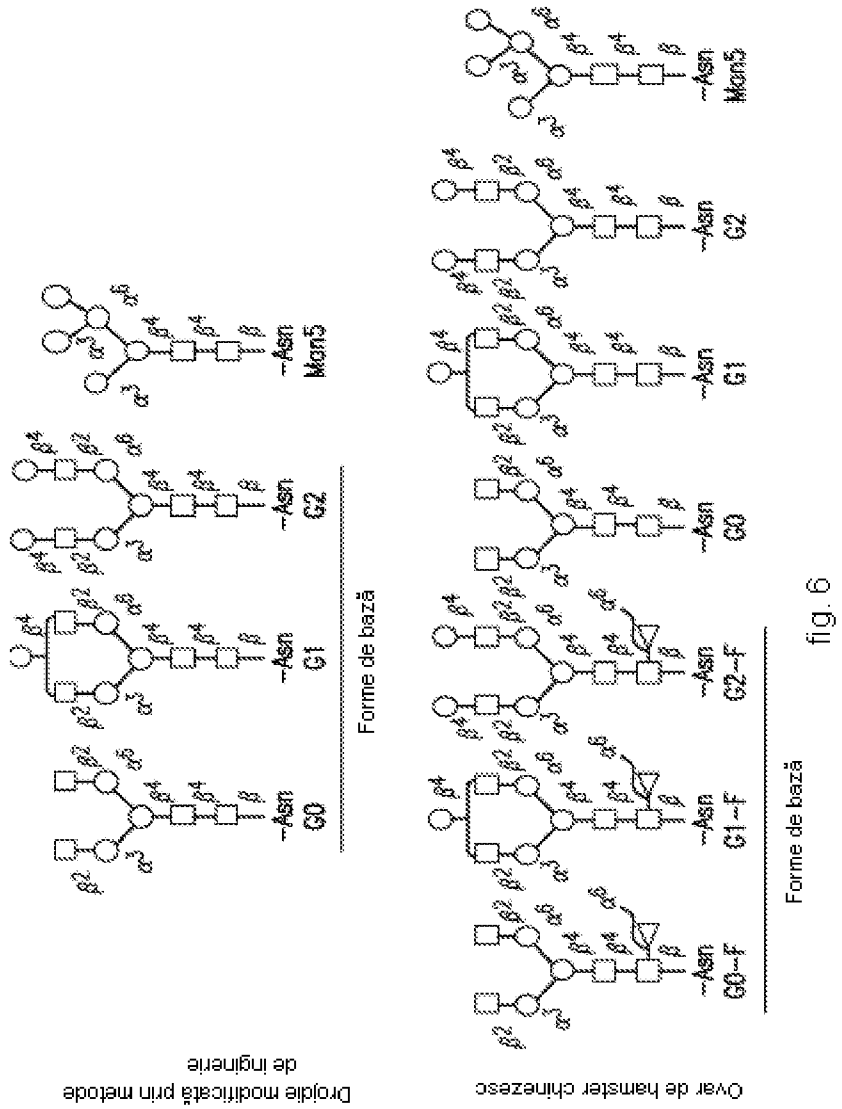
Ovar de hamster chinezesc
Drojdie modificată prin metode de inginerie
Forme de bază
--Asn G0--F
--Asn G1--F
--Asn G2--F
--Asn G0
--Asn G1
--Asn G2
--Asn Man5
Forme de bază

fig. 6

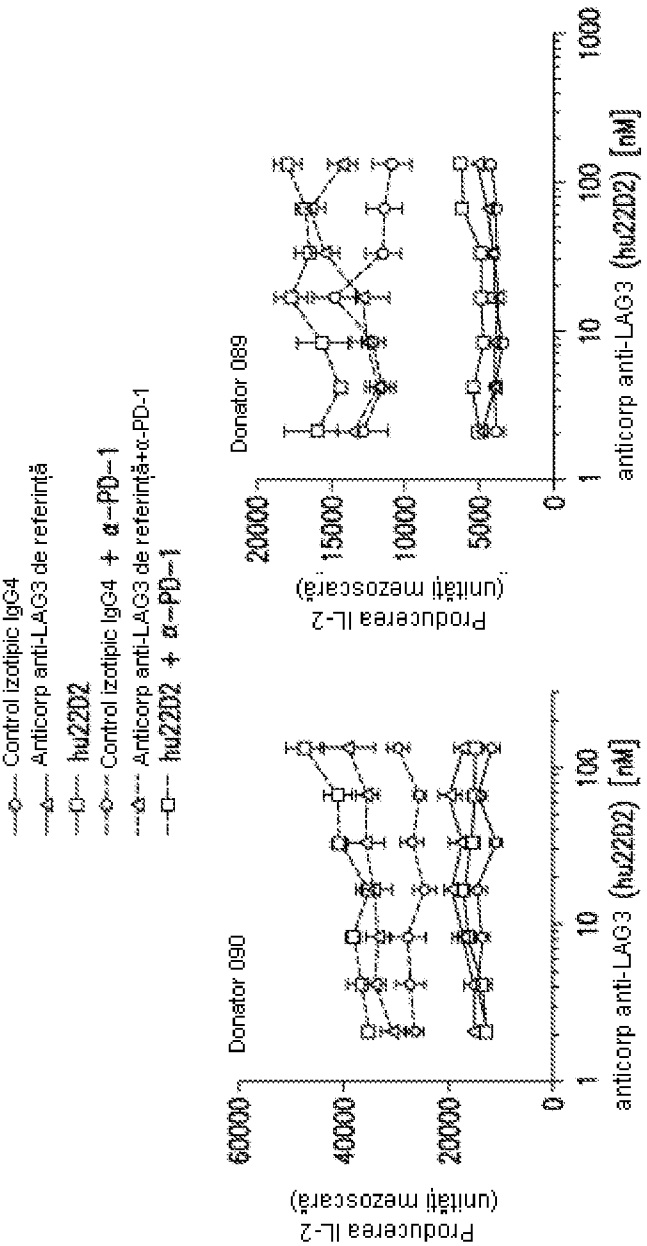
Control izotipic IgG4
Anticorp anti-LAG3 de referință
hu22D2
Control izotipic IgG4 + α-PD-1
Anticorp anti-LAG3 de referință+α-PD-1
hu22D2 + α-PD-1
Donator 090
Donator 089
Producerea IL-2 (unități mezoscară)
anticorp anti-LAG3 (hu22D2) [nM]
60000
40000
20000
15000
10000
5000
0
1
10
100
1000

fig. 7

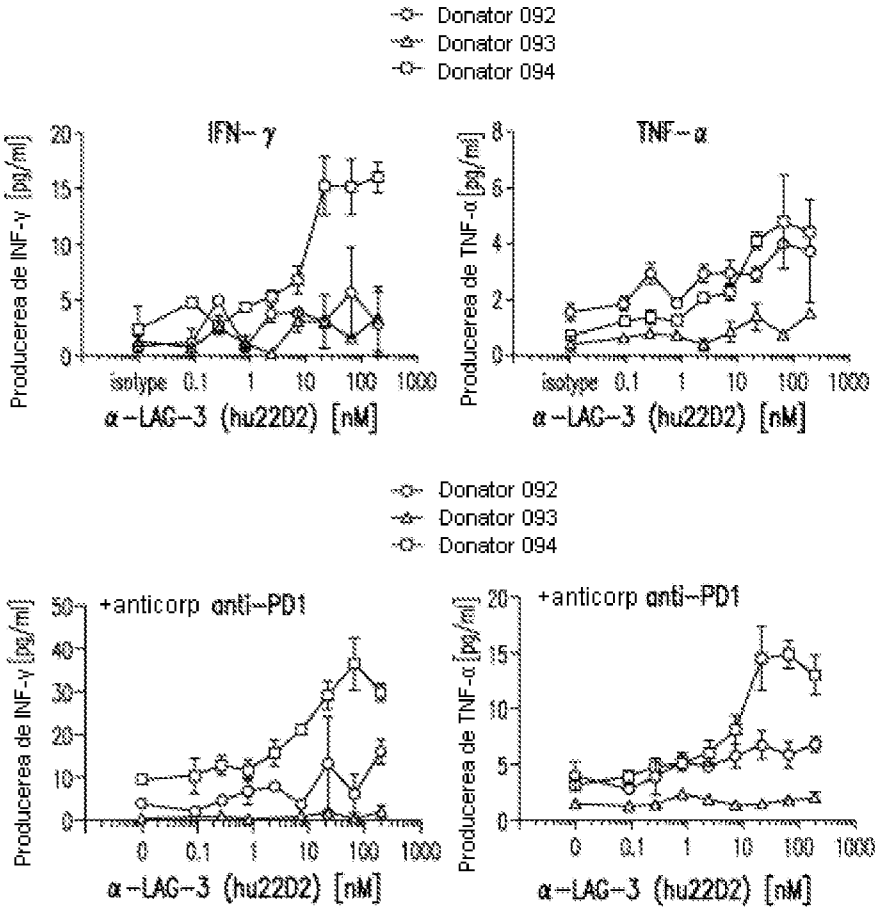
Donator 092
Donator 093
Donator 094
IFN-γ
TNF-α
Producerea de INF-γ [pg/ml]
Producerea de TNF-α [pg/ml]
isotype 0.1 1 10 100 1000
α-LAG-3 (hu22D2) [nM]
+anticorp anti-PD1

fig. 8

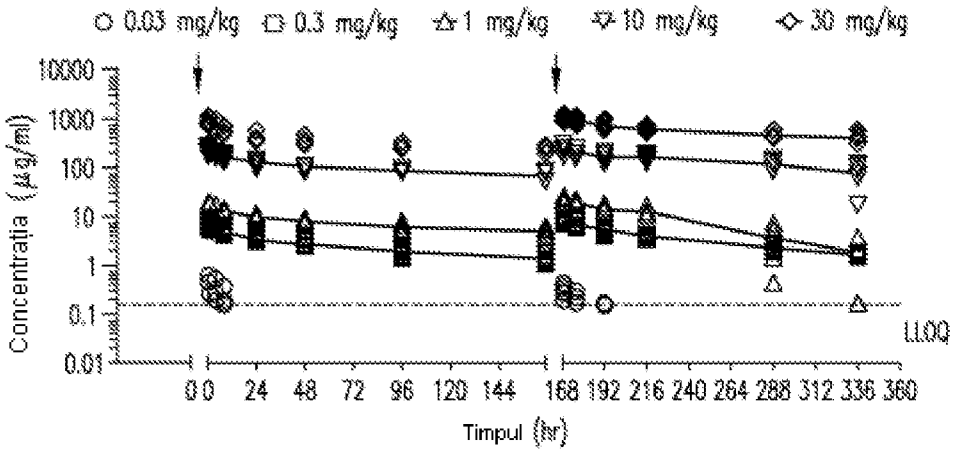
0.03 mg/kg
0.3 mg/kg
1 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg
Concentratia (μg/ml)
LLOQ
0 24 48 72 96 120 144 168 192 216 240 264 288 312 336 360
Timpul (hr)

fig. 9

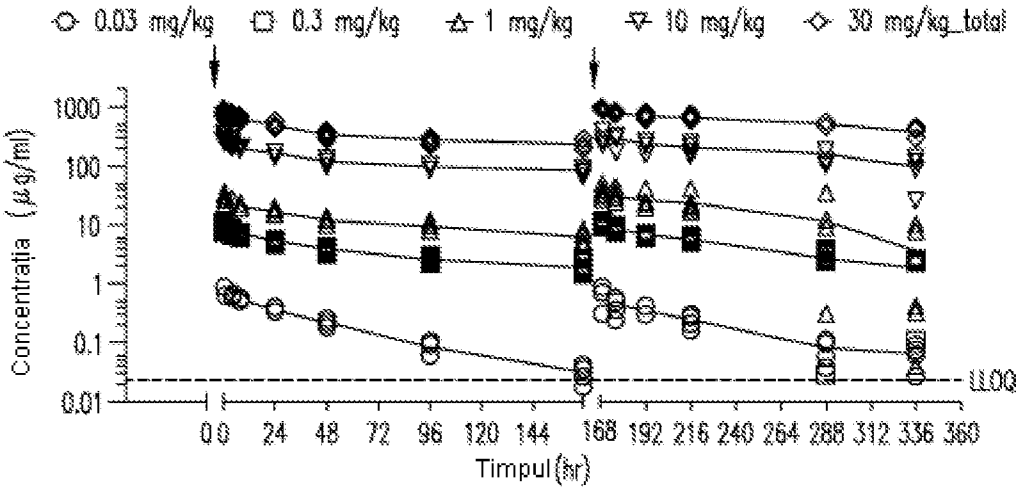
0.03 mg/kg
0.3 mg/kg
1 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg_total
Concentratia (µg/ml)
1000
100
10
1
0.1
0.01
LLOQ
0 0 24 48 72 96 120 144 168 192 216 240 264 288 312 336 360
Timpul (hr)

fig. 10

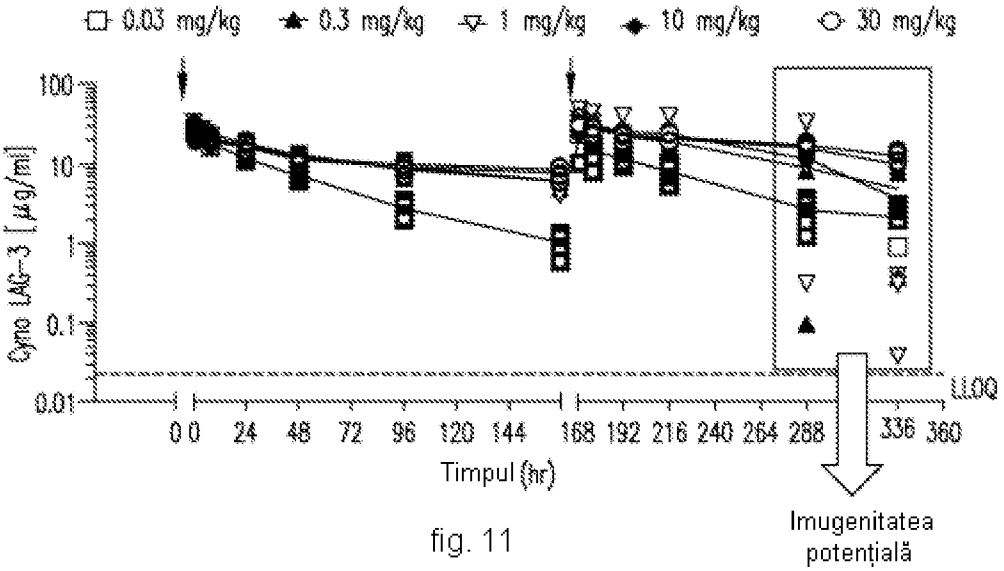
0.03 mg/kg
0.3 mg/kg
1 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg
Cyno IAP-3 [µg/ml]
100
10
1
0.1
0.01
LLOQ
0 0 24 48 72 96 120 144 168 192 216 240 264 288 336 360
Timpul (hr)
Imugenitatea potențială

fig. 11

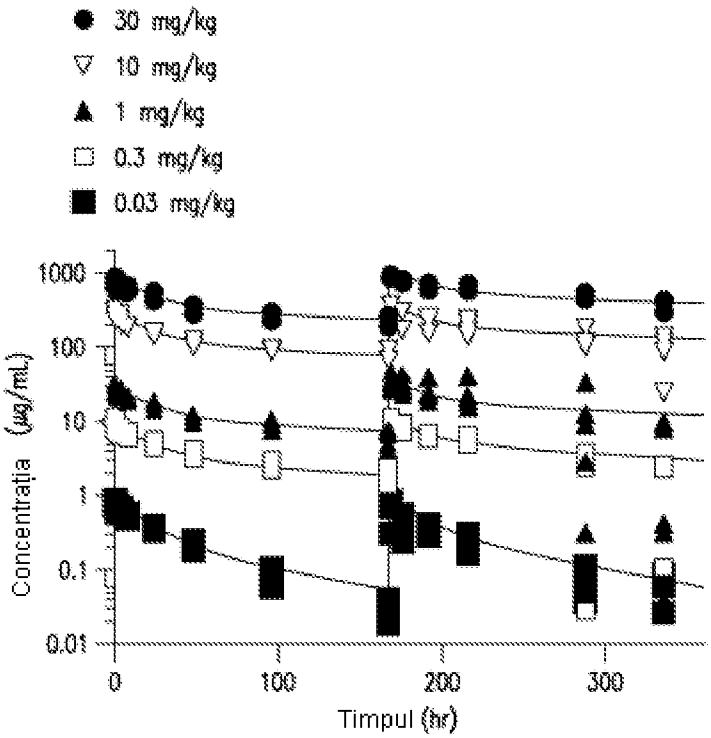
30 mg/kg
10 mg/kg
1 mg/kg
0.3 mg/kg
0.03 mg/kg
1000
100
10
1
0.1
0.01
Concentratia (µg/mL)
0
100
200
300
Timpul (hr)

fig. 12

AGENTIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALA A REPUBLICII MOLDOVA

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2017 0031
2014.08.19; 2015.06.05

(32) Data de prioritate recunoscută:

(22) Data depozit: 2015.08.17

Raport de documentare internaţională: ☒ da

(85) Data deschiderii fazei naţionale: 2017.03.15

(86) Cerere internaţională: PCT/US2015/045481, 2015.08.17

(87) Publicarea cererii internaţionale: WO 2016/028672 A1, 2016.02.25

(71) Solicitant: **MERCK SHARP & DOHME CORP., US**

(54) **Titlul**: **Anticorpi anti-LAG3 şi fragmente de legare a antigenului**

II. Clasificarea obiectului invenţiei:

(51) **Int.Cl:** ***A61K 39/395*** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

III. Colecţii şi Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuaţii de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenţii » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): **Int.Cl:** ***A61K 39/395*** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
anticorpi anti-LAG3

"Worldwide" (Espacenet): Int.Cl: ***A61K 39/395*** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
anti-LAG3 antibodies

EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: ***A61K 39/395*** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
антитела анти- LAG3

SU (certificate de autor): Int.Cl: ***A61K 39/395*** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
антитела анти- LAG3

Ptsearch- **Int.Cl:** ***A61K 39/395*** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
антитела анти- LAG3

IV. Baze de date şi colecţii de literatură nonbrevet cercetate

V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	Huard et al. Immunogenetics, no 39, 1994, p. 213-217	1-28
A, D	Triebel et al. J. Exp. Med., no 171, 1990, p.1393-1405	1-28
A, D	Kisielow et al. Eur. J. Immunol., no 35, 2005, p. 2081-2088	1-28
A, D	Workman et al. J. Immunol., no 182, 2009, p. 1885-1891	1-28
A, D	Andreae et al. J. Immunol., no 168, 2002, p. 3874-3880	1-28
A, D, C	Blackburn et al. Nat. Immunol., no 10, 2009, p. 29-37	1-28
X	WO 2014/008218 A1 2014.01.09	1-28
X	WO 2010/019570 A2 2010.02.18	1-28
X	S. R. WOO ET AL: "Immune Inhibitory Molecules LAG-3 and PD-1 Synergistically Regulate T-cell Function to Promote Tumoral Immune Escape", CANCER RESEARCH, vol. 72, no. 4, 20 December 2011 (2011 -12-20), p. 917-927, XP055151722, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1620	1-28
X	US 2011/070238 A1 2011.03.24	1-28
A	WO 2004078928 A2 2004.09.16	1-28

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**	
A – document care defineşte stadiul anterior general	**T –** document publicat după data depozitului sau a priorităţii invocate, care nu aparţine stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidenţa principiul sau teoria pe care se bazează invenţia
X – document de relevanţă deosebită: invenţia revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în consideraţie de unul singur	**E –** document anterior dar publicat la data depozit naţional reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanţă deosebită: invenţia revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceiaşi categorie	**D** – document menţionat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziţie sau la orice alte mijloace de divulgare	**C** – document considerat ca cea mai apropiată soluţie
	& – document, care face parte din aceeaşi familie de brevete
P - document publicat inainte de data de depozit, dar după data priorităţii invocate	**L** – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării 2020.08.01

Examinator GROSU Petru