

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 933 603**

51 Int. Cl.:

A61N 5/10 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2015 PCT/EP2015/063552**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15193352**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2015 E 15733375 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2022 EP 3157629**

54 Título: **Métodos de tratamiento del cáncer con antagonistas contra PD-1 y PD-L1 en combinación con radioterapia**

30 Prioridad:

17.06.2014 US 201462013157 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.02.2023

73 Titular/es:

**MEDIMMUNE LIMITED (100.0%)
Milstein Building Granta Park
Cambridge, CB21 6GH, GB**

72 Inventor/es:

**DOVEDI, SIMON;
ILLIDGE, TIM;
STEWART, ROSS;
MORROW, MICHELLE;
WILKINSON, ROBERT y
POON, EDMUND**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 933 603 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos de tratamiento del cáncer con antagonistas contra PD-1 y PD-L1 en combinación con radioterapia

5 **Campo**

Composición tal como se reivindica para su uso en métodos de tratamiento del cáncer. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico)

Antecedentes

La radioterapia (RT) sigue siendo el tratamiento no quirúrgico más importante en el tratamiento de tumores malignos sólidos, recibiendo este tratamiento alrededor del 50-60% de todos los pacientes con cáncer. La inclusión de RT en los regímenes de tratamiento reduce la recaída de la enfermedad y mejora la supervivencia global en la mayoría de los cánceres comunes (1-3). Aunque resulta eficaz, muchos pacientes padecen recaída local y enfermedad metastásica.

Además del efecto citorreductor directo de la RT, pruebas recientes sugieren que la generación de respuestas inmunitarias antitumorales puede desempeñar un papel importante en la eficacia de este tratamiento (4, 5). La RT puede conducir a la expresión de ecto-calreticulina en células tumorales así como a la liberación de varios patrones moleculares asociados a daño (DAMP) incluidos el grupo de alta movilidad Box 1 (HMGB1) y ATP que pueden conducir al reclutamiento y la activación de células presentadoras de antígenos (APC) y a la sensibilización de respuestas de células T específicas de antígeno tumoral (6-10). A pesar de esto, se produce con frecuencia escape inmunitario, permaneciendo la recaída tumoral como la principal causa de mortalidad en pacientes que reciben RT (11). La identificación e inhibición de factores clave de la inmunosupresión pueden aumentar las respuestas inmunitarias antitumorales con el potencial de mejorar el resultado del paciente.

Por tanto, se requieren con urgencia nuevos conocimientos sobre el fracaso del tratamiento y enfoques de combinación de RT más eficaces.

El eje de muerte programada 1 (PD-1) / ligando de muerte programada 1 (PD-L1) está implicado en el mantenimiento de la tolerancia periférica y la modulación de respuestas inflamatorias agudas a través de la inhibición de la función de células T y a través de la apoptosis de células T activadas (12, 13). Además de unirse a PD-1, PD-L1 puede suprimir también la función de células T a través de la interacción con CD80 (14). La expresión de PD-L1 es inducible y se cree que responde al medio inflamatorio local, particularmente interferón (IFN) de tipo I y II (12, 15, 16). Aunque apenas detectable en la mayoría de los tejidos normales, se ha descrito la expresión de PD-L1 en múltiples tumores malignos (revisado en (17)). De manera importante, estudios clínicos recientes con anticuerpos monoclonales (AcM) que seleccionan como diana PD-1 o bien PD-L1 han demostrado respuestas alentadoras en pacientes con enfermedad avanzada (18-21). Deng *et al.* (J Clin Invest febrero de 2014;124(2):687-95) describen que la irradiación y el tratamiento anti-PD-L1 promueven de manera sinérgica la inmunidad antitumoral en ratones. Zeng *et al.* (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 de junio de 2013;86(2):343-9) describen que el bloqueo anti-PD-1 y la radiación estereotáctica producen supervivencia a largo plazo en ratones con gliomas intracraneales. El documento WO2012/177624A2 describe la radiación enfocada para aumentar las terapias basadas en el sistema inmunitario contra neoplasias. El documento WO2013/190555A1 describe anticuerpos frente a LSR, y usos de los mismos para el tratamiento del cáncer. Liang *et al.* (J Immunol. 1 de junio de 2013;190(11):5874-81) describen que el equilibrio inducido por radiación es un balance entre la proliferación de células tumorales y la destrucción mediada por células T. El documento WO2013/079174A1 describe anticuerpos anti-PD-L1 y usos de los mismos. Pilonis *et al.* ([resumen]. En: Proceedings of the 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 5-9 de abril de 2014; San Diego, CA. Filadelfia (PA): AACR; Cancer Res 2014;74(supl. 19): número de resumen 5020. doi:10.1158/1538-7445.AM2014-5020) describen los efectos cooperativos del bloqueo de la muerte celular programada-1 y la radiación en un modelo de un carcinoma de mama escasamente inmunogénico.

Se desea una estrategia de dosificación para combinar la radioterapia y un antagonista de PD-1 y/o PD-L1 para crear un beneficio máximo para pacientes que padecen cáncer.

55 **SUMARIO**

La presente invención se define por las reivindicaciones. Un aspecto de la invención proporciona una composición que comprende al menos un anticuerpo anti-PD-1 y/o anti-PD-L1 o una parte funcional del mismo capaz de unirse al mismo antígeno o epítipo para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente, en el que el al menos un anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 se administra el mismo día que una fracción de la radioterapia fraccionada o hasta o incluidos 4 días después, en el que la dosis total de radioterapia fraccionada es de aproximadamente 11 Gy o menor.

El método utiliza al menos un anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 o una parte funcional del mismo.

La radioterapia es radioterapia fraccionada. En un modo, la radioterapia fraccionada comprende desde 2 hasta 7 fracciones. En otro modo, la radioterapia fraccionada comprende 5 fracciones.

En una realización, las fracciones de radioterapia se administran en días secuenciales. En otra realización, las fracciones de radioterapia se administran el día 1, día 2, día 3, día 4 y día 5. En una realización, la radioterapia comprende aproximadamente 10 Gy en 5 fracciones.

En un aspecto, el al menos un anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 se administra al menos el día 1 y/o el día 5. En un modo, el al menos un anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 se administra múltiples veces. Por ejemplo, el al menos un anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 puede administrarse 3 veces a la semana.

Los anticuerpos anti-PD-1 y/o PD-L1 incluyen MEDI4736.

Los anticuerpos anti-PD-1 y/o anti-PD-L1 incluyen pembrolizumab, nivolumab, BMS-936558, AMP-224 o MPDL3280A.

En un aspecto, el cáncer es melanoma, cáncer colorrectal o cáncer de mama. En otro aspecto, se realiza más de un ciclo de tratamiento. En un aspecto adicional, se realizan desde 2-8 ciclos de tratamiento. En un modo, los ciclos de tratamiento son semanales o cada dos semanas.

Se expondrán objetos y ventajas adicionales en parte en la descripción que sigue. Los objetos y ventajas se realizarán y alcanzarán por medio de los elementos y las combinaciones señalados en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se define por las reivindicaciones.

Los dibujos adjuntos, que se incorporan en y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran una (varias) realización/realizaciones y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios descritos en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las figuras 1A-F ilustran que el bloqueo del eje de PD-1 / PD-L1 potencia la actividad de la radioterapia fraccionada. A y B, mediana de intensidad de fluorescencia (A) e histogramas representativos (B) de la expresión de PD-L1 en células CT26 aisladas de tumores 1, 3 o 7 días después del tratamiento con aproximadamente 10 Gy en 5 fracciones diarias de 2 Gy. C y D, ratones que portan tumores CT26 recibieron aproximadamente 10 Gy de RT administrados en 5 fracciones diarias de 2 Gy solos o bien en combinación con AcM α PD-1 (C) o bien α PD-L1 (D) dosificado a 10 mg/kg 3qw durante hasta 3 semanas. E, volúmenes tumorales 10 días después del inicio de la terapia en ratones que portan tumores 4T1 que recibieron 20 Gy de RT administrados en 5 fracciones diarias de 4 Gy solos o bien en combinación con AcM α PD-L1. F, ratones que portan tumores 4434 recibieron aproximadamente 10 Gy de RT administrados en 5 fracciones diarias de 2 Gy solos o bien en combinación con AcM α PD-L1. Los grupos experimentales contenían al menos 7 ratones y eran representativos de al menos 2 experimentos independientes. A, E y F muestran la media $\pm$ EEM. *, $P < 0,05$ **, $P < 0,01$, prueba de Mann-Whitney. C y D, *, indica significación en comparación con ratones de control. *, indica significación en comparación con monoterapia. ***/***, $P < 0,001$, prueba de rango logarítmico (Mantel-Cox).

Las figuras 2A-C demuestran que la actividad terapéutica de la combinación de RT fraccionada y AcM α PD-L1 depende de la actividad de linfocitos T CD8⁺. A, volumen tumoral el día de la terapia, 7 y 11 días tras la terapia de combinación con 5 fracciones de 2 Gy y AcM α PD-L1. Se agotaron subconjuntos de células inmunitarias (células CD8, CD4 o bien NK) 1 día antes de la terapia manteniéndose el agotamiento durante 2 semanas. ***, $P > 0,001$, *, $P > 0,01$, *, $P > 0,05$, prueba de Mann-Whitney. B, curva de supervivencia. ***/***, $P < 0,001$, prueba de rango logarítmico (Mantel-Cox). Datos representativos de 10 ratones por cohorte. C, gráficos de densidad representativos de sangre periférica que confirman el agotamiento de los subconjuntos de células inmunitarias.

Las figuras 3A-C muestran que la combinación de RT fraccionada y AcM α PD-L1 genera memoria inmunológica protectora. A, curva de supervivencia de ratones LTS tras la reexposición contralateral con 5×10^5 células CT26. * $P < 0,05$ en comparación con ratones de control (rango logarítmico; prueba de Mantel-Cox). B, inmunotransferencia por puntos representativa de la producción de IFN γ por células T CD8⁺ aisladas de ratones sin tratamiento previo para el tumor o bien ratones LTS tratados originalmente con RT y AcM α PD-L1. C, frecuencia de células T IFN γ ⁺ CD8⁺ aislada de ratones sin tratamiento previo para el tumor o bien ratones LTS tratados originalmente con RT y AcM α PD-L1 tras el cocultivo con péptidos restringidos por H2-Ld (AH1 (SPSYVYHQF) (SEQ ID NO: 91); un antígeno asociado a tumor CT26 definido o β -galactosidasa (TPHPARIGL) (SEQ ID NO: 92); péptido de control de origen procariota) o bien células CT26 irradiadas con 50 Gy durante 5 días, seguido por sensibilización con células CT26 irradiadas con 50 Gy. * $P < 0,05$ (prueba de Mann-Whitney). Datos representativos de 2 experimentos independientes.

Las figuras 4A-C ilustran que la RT fraccionada aumenta la expresión de PD-L1 en células tumorales *in vivo* y depende de células T CD8⁺. A, expresión de PD-L1 en células CT26 tras el tratamiento con RT (2,5-10 Gy) *in vitro*. B y C, gráficos de contorno representativos (B) y mediana de intensidad de fluorescencia (C) de la expresión de PD-L1 en células CT26 (seleccionadas como células CD45⁻) aisladas de tumores 3 días después de recibir aproximadamente 10 Gy en 5 fracciones diarias de 2 Gy en combinación con anticuerpos que agotan células CD8, CD4 o bien NK. * $P < 0,05$ (prueba de

Mann-Whitney). Los grupos experimentales contenían al menos 5 ratones y eran representativos de al menos 2 experimentos independientes.

Las figuras 5A-E muestran que la producción por células T CD8⁺ de IFN γ es responsable de la regulación por incremento de la expresión de PD-L1 en células tumorales tras la RT fraccionada. A, expresión de PD-L1 en células tumorales CT26 de tipo natural (WT), o células transducidas con un control no dirigido (NTC) o bien ARNhp de IFN γ R1 tras el cocultivo durante 24 horas con 20 ng/ml de IFN γ , TNF α o bien una combinación de ambas citocinas. B, gráficos de densidad representativos que muestran la expresión de IFN γ y TNF α por células T CD8⁺ tras el tratamiento con PBS o bien 12-miristato 13-acetato de forbol (PMA) y ionomicina, C, frecuencia de células tumorales CT26 positivas para PD-L1 (WT, ARNhp de o ARNhp de IENyP1) tras el cocultivo de 24 horas con PBS o bien esplenocitos activados con PMA/ionomicina. n/s = $P > 0,05$, *** $P < 0,001$ ** $P < 0,01$ (prueba de la t de Student bilateral). D y E, gráficos de contorno representativos (D) y mediana de intensidad de fluorescencia (E) de la expresión de PD-L1 en células tumorales CT26 tras el tratamiento con RT (aproximadamente 10 Gy en 5 fracciones) en presencia de un AcM bloqueante de α IPN γ (o control de isotipo) *in vivo*. ** $P < 0,01$, (prueba de Mann-Whitney). Los grupos experimentales contenían al menos 5 ratones.

Las figuras 6A-D demuestran que el programa de dosificación tiene un impacto en los resultados observándose potenciación de RT solo con la terapia con AcM α PD-L1 concurrente pero no secuencial. A, esquema para estudios de programación de la dosis. Los ratones recibieron una dosis fraccionada de RT (como aproximadamente 10 Gy en 5 fracciones diarias de 2 Gy) sola o en combinación con AcM α PD-L1 comenzando el día 1 del ciclo de RT (programa A), el día 5 del ciclo de RT (programa B) o bien 7 días tras la última dosis de RT (programa C). B, curvas de supervivencia de la terapia. **, $P < 0,01$ en comparación con la monoterapia (rango logarítmico; prueba de Mantel-Cox). C y D, expresión de PD-1 en células T CD4⁺ (C) y CD8⁺ (D) 24 horas y 7 días después de la última dosis de RT. * $P < 0,05$ (prueba de Mann-Whitney). Los grupos experimentales contenían al menos 5 ratones y eran representativos de al menos 2 experimentos independientes.

La figura 7 muestra que el bloqueo de tanto PD-1 como PD-L1 no potencia adicionalmente la eficacia en combinación con RT fraccionada en ratones que portan tumores CT26. A) curva de supervivencia tras la dosis fraccionada de RT (como 10 Gy en 5 fracciones diarias de 2 Gy) sola o en combinación con AcM α PD-1, α PD-L1 o una combinación de ambos AcM dosificados 3qw durante 3 semanas. n/s, $P > 0,05$, rango logarítmico; prueba de Mantel-Cox. Los grupos experimentales contenían al menos 5 ratones y eran representativos de al menos 2 experimentos independientes.

La figura 8A-B muestra que la terapia de combinación con RT fraccionada y AcM α PD-1 o bien α PD-L1 se tolera bien en ratones. Los ratones que portaban tumores CT26 recibieron 10 Gy de RT administrados en 5 fracciones diarias de 2 Gy solos o bien en combinación con AcM α PD-L1 dosificado a 10 mg/kg 3qw durante 3 semanas o bien 1 semana. Los grupos experimentales contenían al menos 7 ratones y eran representativos de al menos 2 experimentos independientes. n/s, $P > 0,05$, prueba de Mann-Whitney.

Las figuras 9A-C ilustran que el tratamiento de células tumorales con AcM α PD-1 o α PD-L1 no sensibiliza a la muerte celular inducida por radiación *in vitro*. Curvas de supervivencia clonogénica para células CT26 (A), células 4T1 (B) y células 4434 (C) tratadas con RT (2,5-10 Gy) en presencia y ausencia de 2 μ g/ml de α PD1 o α PD-L1.

Las figuras 10A-C muestran que el programa de dosificación tiene un impacto sobre el resultado. A) Volúmenes tumorales tras una dosis fraccionada de RT (como 10 Gy en 5 fracciones diarias de 2 Gy) sola o en combinación con AcM α PD-L1 comenzando el día 1 del ciclo de RT (programa A), el día 5 del ciclo de RT (programa B) o bien 7 días tras la última dosis de RT (programa C). B y C) Volúmenes tumorales de ratones tratados con RT que demuestran volúmenes tumorales equivalentes a través de diferentes programas de dosificación. n/s, $P > 0,05$ (prueba de Mann-Whitney). Los grupos experimentales contenían al menos 5 ratones y eran representativos de al menos 2 experimentos independientes.

La figura 11 muestra que la administración aguda frente a crónica del AcM α PD-L1 no tiene un impacto sobre la eficacia de la terapia de combinación. A, Los ratones que portan tumores CT26 recibieron 10 Gy de RT administrados en 5 fracciones diarias de 2 Gy solos o bien en combinación con AcM α PD-L1 dosificado a 10 mg/kg 3qw durante 3 semanas o bien 1 semana. Los grupos experimentales contenían al menos 7 ratones y eran representativos de al menos 2 experimentos independientes. n/s, $P > 0,05$, rango logarítmico; prueba de Mantel-Cox.

DESCRIPCIÓN DE LAS SECUENCIAS

La tabla 1 proporciona una lista de ciertas secuencias a las que se hace referencia en la presente solicitud. Las CDR se han indicado en negrita y subrayadas.

Tabla 1		
Descripción	Secuencia	SEQ ID NO
2.7A4 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS <u>TYSMN</u> WVRQAPGKGLEW VS <u>SISSSGDYIYYADSVKG</u> RFTISRDNAKNSLFLQMNSLKAEDTAVY YCARDLVTSMVAFDYWGQGTLVTVSS	1
2.7A4 VL	TC <u>SGDALPQKYVF</u> WYQQKSGQAPVLVIY <u>EDSKRPS</u> GIPERFSGSSSG TMATLTISGAQVEDEADYYCYSTDRSGNHRVFEGGGTRLTVL	2
2.9D10 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS <u>SYWMS</u> WVRQAPGKGLEW VANIKQDGGEQYYVDSVKG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARD <u>DWNYGYDMDV</u> WGQGTITVTVSS	3
2.9D10 VL	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSC <u>RASQSVSSNYLA</u> WFQQKPGQAPRL LIF <u>GTSSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGS</u> <u>SIFT</u> FGPGTKVDIK	4
2.14H9 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS <u>RYWMS</u> WVRQAPGKGLEW VANIKQDGSEKYYVDSVKG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR <u>EGGWFGELAFDY</u> WGQGTLVTVSS	5
2.14H9 VL	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSC <u>RASQRVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRL LIY <u>DASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGS</u> <u>LPWT</u> FGQGTEVEIK	6
2.20A8 VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS <u>NYAMS</u> WVRQAPGKGLEW VS <u>AIRGSGGSTYYADSVKG</u> RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKDLHYDSSGYLDYWGQGTLVTVSS	7

2.20A8 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITC <u>RASQGIRSWLA</u> WYQQKPGKAPKLL IY <u>AISRLQS</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC <u>QQANSF</u> <u>PLT</u> FGGGTKVEIK	8
3.15G8 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS <u>SYWMS</u> WVRQAPGKGLEW VANIKQDGGEEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVY YCAR <u>VQLYSDY</u> FDYWGQGTLLTVSS	9
3.15G8 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITC <u>RASQGISSWLA</u> WYQQKSGKAPKLL IY <u>AASGLQS</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYC <u>QQSHSL</u> <u>PPT</u> FGQGTKVEIK	10
3.18G1 VH	EVQLLESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFN <u>SYAMS</u> WVRQAPGKGLEW VS <u>TISGSGGFTFSADSVKGR</u> FTISRDNKNTLFLQMNSLRVEDSAVY SCAK <u>VLVGFNNGCWDY</u> WGQGTLLTVSS	11
3.18G1 VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITC <u>GGNNIGSKSVH</u> WYQQKPGQAPVLVV YDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC <u>QVWDSSN</u> <u>DHVV</u> FGGGTKLTVL	12
2.7A4 OPT VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS <u>TYSMN</u> WVRQAPGKGLEW VS <u>SISSSGDYIYYADSVKGR</u> FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR <u>DLVTSMVAFDY</u> WGQGTLLTVSS	13
2.7A4 OPT VL	SYELTQPPSVSVSPGQTARITC <u>SGDALPQKYVF</u> WYQQKSGQAPVLVI Y <u>EDSKRPS</u> GIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYYC <u>YSTDRSG</u> <u>NHRV</u> FGGGTKLTVL	14
2.14H9 OPT VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS <u>RYWMS</u> WVRQAPGKGLEW VANIKQDGGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR <u>EGGWFGELAFDY</u> WGQGTLLTVSS	15
2.14H9 OPT VL	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSC <u>RASQRVSSSYLA</u> WYQQKPGQAPRL LIY <u>DASSRAT</u> GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYGS</u> <u>LPWT</u> FGQGTKVEIK	16
1E12 VH (anti-PD- L1)	EVKLQESGPS LVKPSQTLSL TCSVT <u>GYSIT</u> <u>SDYWN</u> WIRKF PGNKLEYVGY <u>ISYTGSTYYN</u> <u>PSLKS</u> RISIT RDTSKNQYYL QLNSVTSEDATYYCARYGG <u>WLSPF</u> FDYWGQ GTTLTVSS	17
1E12 VL (anti-PD- L1)	DIVMTQSHKL MSTSVGDRVS ITC <u>KASQDVG</u> <u>TAWA</u> WYQQKP GQSPKLLIYW <u>ASTRHT</u> GVPD RFTGSGSGTD FTLTISNVQS EDLADYFC <u>QQ</u> <u>DSSYPLT</u> FGA GTKVELK	18
1F4 VH (anti-PD- L1)	EVQLQESGPG LVAPSQSLSI TCTVS <u>GFSLT</u> <u>TYSIN</u> WIRQP PGKGLEWLGV <u>MWAGGGTNSN</u> <u>SVLKS</u> RLIIS KDNSKSQVFL KMNSLQTDATYYCARYYG <u>NSPYAI</u> DIW GQGTSTVTVSS	19
1F4 VL (anti-PD- L1)	DIVTTQSHKL MSTSVGDRVS ITC <u>KASQDVG</u> <u>TAWA</u> WYQQKP GQSPKLLIYW <u>ASTRHT</u> GVPD RFTGSGSGTD FTLTISNVQS EDLADYFC <u>QQ</u> <u>DSSYPLT</u> FGA GTKVELK	20

2G11 VH (anti-PD-L1)	EVKLQESGPS LVKPSQTL SL TCSVT GYSII SDYWN WIRKF PGNKLEYLG Y ISYTGSTYYN PSLKS RISIT RDTSKNQYYL QLNSVTTEDT ATYYC ARRGG WLLPF DYWGQ GTTLTVSS	21
2G11 VL (anti-PD-L1)	DIVMTQSPSS LAVSVGEKVS MGCK SSQSL YSSNQKNSLA WYQQKPGQSP KLLID WASTR ESGVP DRFTG SGSGTDFTLT ISSVKAEDLA VYYC QYYGY PLT FGAGTKL ELK	22
3B6 VH (anti-PD-L1)	EVKLQESGPS LVKPGASVKL SCKAS GYTFT SYDIN WVKQR PGQGLEWIG W IFPRDNNTKY NENFKG KATL TVDTSSTTAY MELHSLTSED SAVYFCT KEN WVGDF DYWGQ GTTLTLSS	23
3B6 VL (anti-PD-L1)	DIVMTQSPAI MSASPGEKVT MTC SASSS IR YMH WYQQKPG TSPKR WISDT SKLTS GVPAR FSGSGSGTSY ALT ISSMEAE DAATYYC HQR SSYPWTF GGG TKLEIK	24
3D10 VH (anti-PD-L1)	EVQLQQSGPD LVTPGASVRI SCQAS GYTFP DYYMN WVKQS HGKSLEWIGD IDPNYGGTTY NQKFKG KAIL TVDRSSSTAY MELRSLTSED SAVYYC ARGA LTDWGQ GTSL TVSS	25
3D10 VL (anti-PD-L1)	QIVLSQSPAI LSASPGEKVT MTC RASSSVS YIYW FQQKPG SSPKPWI YAT FNLAS GVPAR FSGSGSGTSY SLTISR VE TE DAATYYC QOW SNNPLT FGAG TKLELK	26
IE3 VH (anti-PD-1)	EVQLQQSGPV LVKPGASVKM SCKAS GYTFT DYYMN WVKQS HGKSLEWIGN INPYNGGTTY NQKFKG KATL TVDKSSRTAY MEINSLTSED SAVYYC ARGR IYDGS LDYWG QGTALT VSS	27
IE3 VL (anti-PD-1)	DIQMTQFPSS LCASQGGKVT VT CASQDIN NYMAWYQHKP GKGPRLLI HY TSTLLS GIPS RFSGSGSGRD YSFSIS NLEP EDIATYY CLO YDNLWT FGGG TKLEIK	28
IE8 VH (anti-PD-1)	QVQLQQSGAE LAKPGASVRL SCKAS GYTFT NYWMH WVKQR PGQGLEWIG H INPSSGFTTY NQNFKD KATL TADKSSNTAY MQLSSLT YED SAVYFC ARED YDVDY WGQGT TLT VSS	29
IE8 VL (anti-PD-1)	DIVMTQSQKF MSTSVGDRVS VT CASQSVD TNVAWYQKP GQSPKALIF S ASYRYS GVPD RFTGSGSGTD FTLTIN SVQS EDLA EYFCQQ YNSYPY TFGS GTKLEIK	30
1H3VH (anti-PD-1)	EVQLVESGGG LVKPGGSLKL SCAAS GFTFS DYGMH WVRQA PEKGLEWVAY ISSGSYTIYY TDTVKGRFTI SRDNAKNTLF LQMTSLRSED TAMY CARG YGSFYEYFD YWGQGTTLTV SS	31
1H3 VL (anti-PD-1)	QIVLTQSPAL MSASPGEKVT MTC SASSSVS YMYWYQKPR SSPKPWI YLT SNLAS GVPAR FSGSGSGTSY SLT ISSMEAE DAATYYC QOW SSNPFT FGSG TKLEIK	32
Cadena pesada anti-B7-H1 humana humanizada HC1_1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFPDYYMNWVRQAPQGLEW MGDIDPNYGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVY YCARGALTDWGQGTMT TVSS	33

Cadena pesada anti-B7-H1 humana humanizada HC1_2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPDYYMNWVRQAPGQSLEW MGDIDPNYGGTNYNQKFQGRVTMTTRDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVY YCARGALTDWGQGTMTVTVSS	34
Cadena pesada anti-B7-H1 humana humanizada HC1_3	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPDYYMNWVRQAPGQSLEW MGDIDPNYGGTNYNQKFQGRVTMTVDRSSSTAYMELSRRLRSDDTAVY YCARGALTDWGQGTMTVTVSS	35
Cadena pesada anti-B7-H1 humana humanizada HC2_1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGYTFPDYYMNWVRQAPGKGLEW VGDIIDPNYGGTTYAASVKGRFTISVDRSKSIAYLQMSSLKTEDTAVY YCTRGALTDWGQGTMTVTVSS	36
Cadena pesada anti-B7-H1 humana humanizada HC2_2	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGYTFPDYYMNWVRQAPGKGLEWVGDIIDPNYGGTTYNASVKGRFTISVDRSKSIAYLQMSSLKTEDTAVYYCARGALTDWGQGTMTVTVSS	37
Cadena pesada anti-B7-H1 humana humanizada HC2_3	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGYTFPDYYMNWVRQAPGKGLEW VGDIIDPNYGGTTYNQSVKGRFTISVDRSKSIAYLQMSSLKTEDTAVY YCARGALTDWGQGTMTVTVSS	38
Cadena ligera anti-B7-H1 humana humanizada LC1_1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYIYWFQQKPGQAPRLLI YAAFNRATGIPARFSGSGSGTDYTLTISILEPEDFAVYYCQWSNNP LTFGQGTKVEIK	39
Cadena ligera anti-B7-H1 humana humanizada LC1_2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYIYWFQQKPGQSPRLI YAAFNRATGIPARFSGSGSGTDYTLTISILEPEDFAVYYCQWSNNP LTFGQGTKVEIK	40
Cadena ligera anti-B7-H1 humana humanizada LC1_3	QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYIYWFQQKPGQSPRLI YATFNLASGIPARFSGSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVYYCQWSNNP LTFGQGTKVEIK	41

Cadena ligera anti-B7-H1 humana humanizada LC2_1	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGVSYIYWFQQKPGKAPKLLIYAAFNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQWSNNPLTFGQGTKVEIK	42
Cadena ligera anti-B7-H1 humana humanizada LC2_2	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGVSYIYWFQQKPGKAPKPLIYAAFNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQWSNNPLTFGQGTKVEIK	43
Cadena ligera anti-B7-H1 humana humanizada LC2_3	DIQLTQSPSILSASVGDRVTITCRASSSVSYIYWFQQKPGKAPKPLIYATFNLASGVPSRFSGSGSGTSYTLTISSLQPEDFATYYCQWSNNPLTFGQGTKVEIK	44
Cadena pesada anti-PD-1 humana humanizada HC1_1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDYGMHWVRQAPGKGLEWVSYISSGSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYVCARRGYGSFYEYYFDYWGQGTTTIVTVSS	45
Cadena pesada anti-PD-1 humana humanizada HC1_2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSYTIYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYVCARRGYGSFYEYYFDYWGQGTTTIVTVSS	46
Cadena pesada anti-PD-1 humana humanizada HC1_3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSYTIYSADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYVCARRGYGSFYEYYFDYWGQGTTTIVTVSS*	47
Cadena pesada anti-PD-1 humana humanizada HC2_1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTTFSDYGMHWVRQAPGQRLEWVGYSISSGSSTIYYSQKFQGRVTITRDNSASTLYMELSSLRSED TAVYVCARRGYGSFYEYYFDYWGQGTTTLTVSS	48
Cadena pesada anti-PD-1 humana humanizada HC2_2	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAASGFTTFSDYGMHWVRQAPGQRLEWVGYSISSGSYTIYYSQKFQGRVTITRDNSASTLYMELSSLRSED TAVYVCARRGYGSFYEYYFDYWGQGTTTLTVSS	49
Cadena pesada anti-PD-1 humana	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAASGFTTFSDYGMHWVRQAPGQRLEWVAYISSGSYTIYYSQKFQGRVTITRDNSASTLYMELSSLRSED TAVYVCARRGYGSFYEYYFDYWGQGTTTLTVSS	50

humanizada HC2_3																																															
Cadena ligera anti-PD-1 humana humanizada LC1_1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLI YLASNRATGIPARFSGSGSGTDYTLTISILEPEDFAVYYCQQWSSNP FTFGQGTKLEIK	51																																													
Cadena ligera anti-PD-1 humana humanizada LC1_2	QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLI YLTSNRATGIPARFSGSGSGTDYTLTISILEPEDFAVYYCQQWSSNP FTFGQGTKLEIK	52																																													
Cadena ligera anti-PD-1 humana humanizada LC2_1	DIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCRASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLI YLASNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISILEPEDFATYYCQQWSSNP FTFGQGTKLEIK	53																																													
Cadena ligera anti-PD-1 humana humanizada LC2_2	QIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLI YLTSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISILEPEDFATYYCQQWSSNP FTFGQGTKLEIK	54																																													
Ciertas combinacio- nes específicas	<table> <thead> <tr> <th>Anticuerpo</th><th>Cadena ligera</th><th>Cadena pesada</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>h1H3 Var 1</td><td>LC1_1</td><td>HC1_1</td></tr> <tr><td>h1H3 Var 2</td><td>LC1_1</td><td>HC1_2</td></tr> <tr><td>h1H3 Var 3</td><td>LC1_1</td><td>HC1_3</td></tr> <tr><td>h1H3 Var 4</td><td>LC1_2</td><td>HC1_1</td></tr> <tr><td>h1H3 Var 5</td><td>LC1_2</td><td>HC1_2</td></tr> <tr><td>h1H3 Var 6</td><td>LC1_2</td><td>HC1_3</td></tr> <tr><td>h1H3 Var 7</td><td>LC2_1</td><td>HC2_1</td></tr> <tr><td>h1H3 Var 8</td><td>LC2_1</td><td>HC2_2</td></tr> <tr><td>h1H3 Var 9</td><td>LC2_1</td><td>HC2_3</td></tr> <tr><td>h1H3 Var 10</td><td>LC2_2</td><td>HC2_1</td></tr> <tr><td>h1H3 Var 11</td><td>LC2_2</td><td>HC2_2</td></tr> <tr><td>h1H3 Var 12</td><td>LC2_2</td><td>HC2_2</td></tr> <tr><td>h1H3 Var 13</td><td>LC1_1</td><td>HC2_1</td></tr> <tr><td>h1H3 Var 14</td><td>LC2_1</td><td>HC1_1</td></tr> </tbody> </table>	Anticuerpo	Cadena ligera	Cadena pesada	h1H3 Var 1	LC1_1	HC1_1	h1H3 Var 2	LC1_1	HC1_2	h1H3 Var 3	LC1_1	HC1_3	h1H3 Var 4	LC1_2	HC1_1	h1H3 Var 5	LC1_2	HC1_2	h1H3 Var 6	LC1_2	HC1_3	h1H3 Var 7	LC2_1	HC2_1	h1H3 Var 8	LC2_1	HC2_2	h1H3 Var 9	LC2_1	HC2_3	h1H3 Var 10	LC2_2	HC2_1	h1H3 Var 11	LC2_2	HC2_2	h1H3 Var 12	LC2_2	HC2_2	h1H3 Var 13	LC1_1	HC2_1	h1H3 Var 14	LC2_1	HC1_1	
Anticuerpo	Cadena ligera	Cadena pesada																																													
h1H3 Var 1	LC1_1	HC1_1																																													
h1H3 Var 2	LC1_1	HC1_2																																													
h1H3 Var 3	LC1_1	HC1_3																																													
h1H3 Var 4	LC1_2	HC1_1																																													
h1H3 Var 5	LC1_2	HC1_2																																													
h1H3 Var 6	LC1_2	HC1_3																																													
h1H3 Var 7	LC2_1	HC2_1																																													
h1H3 Var 8	LC2_1	HC2_2																																													
h1H3 Var 9	LC2_1	HC2_3																																													
h1H3 Var 10	LC2_2	HC2_1																																													
h1H3 Var 11	LC2_2	HC2_2																																													
h1H3 Var 12	LC2_2	HC2_2																																													
h1H3 Var 13	LC1_1	HC2_1																																													
h1H3 Var 14	LC2_1	HC1_1																																													

17D8 VH (n.º 1)	QVQLVESGGDVVQPGGSLRLSCAASGVAFSNSYGMHWVRQAPGKGLEW VAVIWIYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNMLYLQMNSLRAEDTAMY YCARND D YWGQGT L V T V S S	55
17D8 VL (n.º 8)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLI IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQR SNW PLTFGGG TKVEIK	56
2D3 VH (n.º 2)	QVQLVESGGDVVQPGRSLRLSCAASGLTFTNYGFHWVRQAPGKGLEW VAVIWIYDGSKKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN NLRAEDTAVY YCATGDD YWGQGT L V T V S S	57
2D3 VL (n.º 9)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLI IYDTSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQR SNW PLTFGGG TKVEIK	58
4H1 VH 3	QVYLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEW VALIWIYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMTSLRVEDTAVY YCASNV D HWGQGT L V T V S S	59
4H1 VL 10	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLI IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQR SNW PRTFGG G TKVEIK	60
5C4 VH 4 BMS- 936558	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEW VAVIWIYDGSKRYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMN SLRAEDTAVY YCATNDD YWGQGT L V T V S S	61
5C4 VL 11 BMS- 936558	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLI IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQR SNW PRTFGG G TKVEIK	62
4A11 VH 5	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLSRSSFFWGWIRQPPGKGL EWIGSIYYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCVRDYDILTGD E D YWGQGT L V T V S S	63
4A11 VL 12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSL IYAASNLRS GVP SR FSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQYYSY PRTFGG G TKVEIK	64
7D3 VH 6	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTTSGITFSSYGFHWVRQAPGKGLEW VAVIWIYDGSKKYYADSVKGRFTLSRDDS KNTLYLQMN SLRAEDTAVY YCVTGDD YWGQGT L V T V S S	65
7D3 VL 13	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLI IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCQQR SNW PLTFGGG TKVEIK	66
5F4 VH 7	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGGSLSRSSYFWGWIRQPPGKGL EWIASIFYSGETYFNPSLKS RVTISVDTSRNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARDYDILTGD E D YWGQGT L V T V S S	67
5F4 VL 14	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQYYSY PRTFGG G TKVEIK	68

ES 2 933 603 T3

3G10 VH 15	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYGFSWVRQAPGQGLEW MGWITAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTVYMELRSLRSDDTAVY YCARDYFYGMDVWGQGTTTVTVSS	69
3G10 VL 25	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLVWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNW PRTFGQGTKVEIK	70
12A4 VH 16 BMS- 936559	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGDTFSTYAIWVRQAPGQGLEW MGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVY FCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTTTVTVSS	71
12A4 VL 26 BMS-93655	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYY	72
10A5 VH 17	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQAPGQRLEW MGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDVAVY YCARERIQLWFDYWGQGTTLTVTVSS	73
10A5 VL 27	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSY PYTFGQGTKLEIK	74
5F8 VH 18	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKVSGGIFSTYAINWVRQAPGQGLEW MGGIIPIFGTANHAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVY YCARDQGIAAALFDYWGQGTTLTVTVSS	75
5F8 28	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPWTFGQGTKVEIK	76
10H10 VH 19	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAVSGGTFDDYVHWVRQAPGKGLEW VSGISGNSGNIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAVPFDYWGQGTTLTVTVSS	77
10H10 29	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSY PYTFGQGTKLEIK	78
1B12 VH 20	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGDTFSSYAIWVRQAPGQGLEW MGGIIPIFGRAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVY FCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTTTVTVSS	79
1B12 30	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNW PTFGQGTKVEIK	80
7H1 VH 21	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEW MGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSSLRSEDVAVY YCARKYDYVSGSPFGMDVWGQGTTTVTVSS	81
7H1 31	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNW PTFGQGTKVEIK*	82
11E6 VH 22	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAINWVRQAPGQGLEW MGGIIPIFGSANYAQKFQDRVTITADESTSAAYMELSSLRSEDVAVY YCARDSSGWSRYMDVWGQGTTTVTVSS	83

11E6 32	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS SPFGGGTKVEIK*	84
12B7 VH 23	QVQLVQSGAEVKEPGSSVKVCKASGGTFNSYAISWVRQAPGGLEW MGGIIPLFGIAHYAQKFQGRVTITADESTNTAYMDLSSLRSEDTAVY YCARKYSYVSGSPFGMDVWGQGTITVTVSS	85
12B7 33	EIVLTQSPATLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL IYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQRSNW PTFGQGTREIK	86
13G4 VH 24	EVQLVESGGGLVQPGRSRLSCAASGITFDDYGMHWVRQAPGKGLEW VSGISWNRGRIEYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKGRFRYFDWFLDYWGQGTITVTVSS	87
13G4 34	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLL IYDASSLESQVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSY PFTFGPGTKVDIK	88
28-8 VH 35	METGLRWLLLVAVLKGVQCLSVESGGRLVTPGTPLTLTCTASGFTI TNYHMFWRQAPGKGLEWIGVITSSGIGSSSTYYATWAKGRFTISK TSTTVNLRIITPTTEDTATYFCARDYFTNTYYALDIWGPGTLTVTVSS	89
28-8 VL 36	MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCALVMTQTPSSTSTAVGGTVTIKCQA SQSISVYLAWYQQKPGQPPKLLIYASTLASGVPSRFKGSRSRGTEYT LTISGVQREDAATYYCLGSAGS	90

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES

5 I. Composición para su uso en métodos de tratamiento

La presente invención se define por las reivindicaciones. Un aspecto de la invención proporciona una composición que comprende al menos un anticuerpo anti-PD-1 y/o anti-PD-L1 o una parte funcional del mismo capaz de unirse al mismo antígeno o epítopo para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente, en la que el al menos un anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 se administra el mismo día que una fracción de la radioterapia fraccionada o hasta o incluidos 4 días después, en la que la dosis total de radioterapia fraccionada es de aproximadamente 11 Gy o menor.

La composición para su uso en un método de tratamiento del cáncer puede administrarse una vez (como un solo ciclo de tratamiento) o puede administrarse más de una vez (es decir, con múltiples ciclos de tratamiento), tal como en un ciclo semanal, cada dos semanas, cada tres semanas o cada mes. Si la composición para su uso en un método se administra más de una vez, puede administrarse 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 veces, o más.

Sin querer restringirse a la teoría, en una gama de modelos tumorales singénicos establecidos, se encontró que bajas dosis de RT fraccionada condujeron a la regulación por incremento de la expresión de PD-L1 en células tumorales *in vivo*. Se mostró que la RT fraccionada administrada en combinación con AcM α PD-1 o α PD-L1 generó respuestas de CD8⁺ antitumorales eficaces, lo que mejoró el control tumoral local y la supervivencia a largo plazo, y protegió contra la reexposición tumoral mediante la inducción de una respuesta inmunitaria de memoria específica de antígeno tumoral. Se encontró que la producción por células T CD8⁺ de IFN γ era responsable de la regulación por incremento de PD-L1 en células tumorales tras la RT fraccionada. Además, la programación de AcM anti-PD-L1 en relación con la administración de RT fraccionada parecía afectar al resultado terapéutico; mostrando beneficio la administración del antagonista el mismo día que la RT o hasta e incluidos 4 días después de la primera dosis de RT fraccionada con respecto a la administración del antagonista más de 7 días después de la conclusión de la radioterapia. Y, aunque sin querer restringirse a la teoría, la regulación por incremento de la expresión de PD-L1 por células tumorales en respuesta a bajas dosis de RT fraccionada, tal como se usa de manera rutinaria en la práctica clínica, parece ser un mecanismo de la resistencia inmunológica adaptativa por células tumorales; contribuyendo por tanto potencialmente el eje de señalización de PD-L1/PD-1 al fracaso del tratamiento con RT. La terapia de combinación con RT y el bloqueo del eje de señalización de PD-1/PD-L1 tiene el potencial de superar esta resistencia pero, basándose en los presentes estudios preclínicos, el momento de la dosificación tiene un impacto en los resultados del tratamiento, proporcionando nuevos conocimientos para su traducción a la práctica clínica.

A. Antagonistas de PD-1 y/o PD-L1 para su uso en métodos de tratamiento

La composición para su uso en el presente método comprende un anticuerpo anti-PD-1 y/o anti-PD-L1 o parte funcional del mismo.

En un aspecto, el al menos un anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 se administra el mismo día que una dosis de radioterapia o hasta o incluidos 4 días después. Por ejemplo, en un aspecto, si la radioterapia se proporciona el día 1 de un ciclo de tratamiento, el al menos un anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 puede administrarse también el día 1 del ciclo de tratamiento (es decir, el mismo día que una dosis de radioterapia). En otro aspecto, si la radioterapia se proporciona el día 1 de un ciclo de tratamiento, el al menos un anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 se administra el día 5 (es decir, 4 días

después). En un aspecto adicional, el anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 puede administrarse el día 1, día 2, día 3, día 4, día 5, día 6 y/o día 7 de un ciclo de tratamiento (incluidos programas de tratamiento tanto individuales como múltiples).

En una realización, el al menos un anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 se administra múltiples veces en un ciclo de tratamiento. En otra realización, el al menos un anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 se administra 2, 3, 4, 5 o más veces en un ciclo de tratamiento. Por ejemplo, el anticuerpo puede administrarse tres veces a la semana durante un ciclo de tratamiento de una semana, o tres veces a la semana durante un ciclo de tratamiento con dos o más semanas tal como se describió anteriormente.

Los anticuerpos anti-PD-1 y/o anti-PD-L1 incluyen los dados a conocer en la publicación estadounidense 2010/0028330. Los anticuerpos anti-PD-1 y/o anti-PD-L1 incluyen MEDI4736.

Los anticuerpos anti-PD-1 y/o anti-PD-L1 incluyen pembrolizumab, nivolumab, BMS-936558, AMP-224 o MPDL3280A.

Los anticuerpos o partes funcionales de los mismos se administran en cantidades terapéuticamente eficaces. Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar con la edad, la afección y el sexo del sujeto, así como la gravedad de la afección médica del sujeto. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o parte funcional del mismo oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 mg/kg. La dosificación puede ajustarse, según sea necesario, para adecuarse a los efectos observados del tratamiento. La dosis apropiada se elige basándose en las indicaciones clínicas de un médico encargado.

Los anticuerpos pueden administrarse como una dosis en bolo, para maximizar los niveles circulantes de anticuerpos durante la mayor cantidad de tiempo después de la dosis. Puede usarse también infusión continua después de la dosis en bolo.

Tal como se usa en el presente documento, el término parte funcional de anticuerpo del mismo se usa en el sentido más amplio. Puede ser artificial tal como anticuerpos monoclonales (AcM) producidos mediante tecnología de hibridoma convencional, tecnología recombinante y/o un fragmento funcional del mismo. Puede incluir tanto moléculas de inmunoglobulinas intactas, por ejemplo un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal (AcM), un anticuerpo monoespecífico, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo poliespecífico, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo animal (por ejemplo, anticuerpo de camélido), anticuerpos quiméricos, así como porciones, fragmentos, regiones, péptidos y derivados de los mismos (proporcionados por cualquier técnica conocida, tal como, pero sin limitarse a, escisión enzimática, síntesis de péptidos o técnicas recombinantes), tales como, por ejemplo, inmunoglobulina carente de cadenas ligeras, Fab, Fab', F (ab')₂, Fv, scFv, fragmento de anticuerpo, diacuerpo, Fd, regiones CDR, o cualquier porción o secuencia peptídica del anticuerpo que sea capaz de unirse a un antígeno o epítipo. Una parte funcional puede ser un anticuerpo de cadena sencilla, un fragmento variable de cadena sencilla (scFv), un fragmento Fab o un fragmento F(ab')₂.

Un anticuerpo o parte funcional se dice que es "capaz de unirse" a una molécula si es capaz de reaccionar específicamente con la molécula para unir de ese modo la molécula al anticuerpo. Los fragmentos o porciones de anticuerpos pueden carecer del fragmento Fc del anticuerpo intacto, aclararse más rápidamente de la circulación y pueden tener menos unión tisular inespecífica que un anticuerpo intacto.

Pueden producirse ejemplos de anticuerpo a partir de anticuerpos intactos usando métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo mediante escisión proteolítica con enzimas tales como papaína (para producir fragmentos Fab) o pepsina (para producir fragmentos F(ab')₂). Pueden prepararse porciones de anticuerpos mediante cualquiera de los métodos anteriores, o pueden prepararse expresando una porción de la molécula recombinante. Por ejemplo, la(s) región(es) CDR de un anticuerpo recombinante pueden aislarse y subclonarse en un vector de expresión apropiado.

En una realización, un anticuerpo o parte funcional es un anticuerpo humano. El uso de anticuerpos humanos para terapia de seres humanos puede disminuir la posibilidad de efectos secundarios debido a una reacción inmunológica en un individuo humano contra secuencias no humanas. En otra realización, el anticuerpo o parte funcional está humanizado. En otra realización, un anticuerpo o parte funcional es un anticuerpo quimérico. De este modo, pueden incluirse secuencias de interés, tales como, por ejemplo, un sitio de unión de interés, en un anticuerpo o parte funcional.

En una realización, el anticuerpo puede tener un isotipo de IgG, IgA, IgM o IgE. En una realización, el anticuerpo es una IgG.

B. Radioterapia para su uso en métodos de tratamiento

La radioterapia, también conocida como irradiación ionizante de alta dosis, es un componente del presente enfoque terapéutico.

La radioterapia es radioterapia fraccionada. En una realización, la radioterapia fraccionada comprende desde 2 hasta 7 fracciones. En otra realización, la radioterapia fraccionada comprende desde 3 hasta 6 fracciones. En otra realización, la radioterapia fraccionada comprende desde 4 hasta 5 fracciones. En un modo, la radioterapia fraccionada comprende 2, 3, 4, 5, 6 o 7 fracciones. En una realización, la radioterapia fraccionada comprende 5 fracciones.

En un modo, las fracciones de radioterapia se administran en días secuenciales. En un modo, la radioterapia puede incluir más de una dosis un día y/o dosis en días secuenciales. En un modo, las fracciones de radioterapia se administran el día 1, día 2, día 3, día 4 y día 5. En otro modo, la radioterapia comprende aproximadamente 10 Gy en 5 fracciones (es decir, 2 Gy cada uno de 5 días).

Pueden emplearse otros programas de fraccionamiento incluidos fraccionamiento acelerado (tratamiento administrado en dosis diarias o semanales más grandes para reducir el número de semanas de tratamiento), hiperfraccionamiento (dosis más pequeñas de radiación administradas más de una vez al día) o hipofraccionamiento (dosis más grandes administradas una vez al día o con menos frecuencia para reducir el número de tratamientos).

La radioterapia pueden ser rayos x, rayos gamma o partículas cargadas. La radioterapia puede ser radioterapia de haz externo o radioterapia interna (también denominada braquiterapia). Puede emplearse también radioterapia sistémica, usando sustancias radiactivas, tales como yodo radiactivo.

La radioterapia de haz externo incluye radioterapia conformacional tridimensional, radioterapia de intensidad modulada, radioterapia guiada por imagen, tomoterapia, radiocirugía estereotáctica, terapia de protones u otros haces de partículas cargadas.

C. Cánceres para tratamiento

Las presentes composiciones para su uso en los métodos pueden usarse para tratar una variedad de tipos de cáncer. En un aspecto, el cáncer es melanoma, cáncer colorrectal o cáncer de mama. En una realización, el cáncer de mama es cáncer de mama triple negativo.

En una realización, el cáncer es cáncer de tumores corticosuprarrenales, cáncer suprarrenal, cáncer anal, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de cuello uterino, cáncer de pecho, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, carcinoma epidermoide, cáncer de esófago, cáncer de ojo, glioblastoma, glioma, cáncer de vesícula biliar, tumores carcinoides gastrointestinales, tumor del estroma gastrointestinal, enfermedad trofoblástica gestacional, cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de laringe e hipofaringe, leucemia, cáncer de hígado (tal como carcinoma hepatocelular), cáncer de pulmón (incluidos tumores de células no pequeñas, de células pequeñas y carcinoides de pulmón), cáncer de ganglios linfáticos, linfoma, linfoma de la piel, melanoma, mesotelioma, cáncer de boca, mieloma múltiple, cáncer de la cavidad nasal y los senos paranasales, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de la cavidad oral y la orofaringe, osteosarcoma, cáncer de ovarios, cáncer pancreático, cáncer de pene, cáncer de hipófisis, cáncer de próstata, tumores malignos pediátricos, cáncer rectal, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, glándula salival, sarcoma, cáncer de piel, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer uterino, cáncer vaginal o cánceres de vulva.

Se hará ahora referencia en detalle a las presentes realizaciones a modo de ejemplo, ejemplos de las cuales se ilustran en los dibujos adjuntos. Siempre que sea posible, se usarán los mismos números de referencia en todos los dibujos para referirse a partes iguales o similares. Las realizaciones se explican adicionalmente en los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Métodos

A) Ratones y líneas celulares

Se obtuvieron ratones BALB/c y C57B1/6 de Harlan, RU. Todos los experimentos con animales fueron aprobados por un comité de ética local y se realizaron bajo una licencia del Ministerio del Interior del Reino Unido. Se mantuvieron células de carcinoma de colon murino CT26 (ATCC) y células 4434 aisladas de ratones BRaFV600E p16^{-/-} (Richard Marías, Cancer Research UK, Manchester Institute) en DMEM, y se mantuvieron cánceres de mama triple negativos 4T1 (ATCC) en RPMI-1640, suplementado con FCS al 10 %, L-glutamina al 1 % (Invitrogen, RU). Todas las líneas celulares se examinaron rutinariamente para confirmar la ausencia de contaminación por *Mycoplasma*.

B) Terapia tumoral

Se les inoculó a los ratones por vía subcutánea (s.c.) 5×10^5 células CT26, 1×10^5 células 4T1 o bien 5×10^6 células 4434. Se realizaron las irradiaciones 7-10 días después de la inoculación (cuando los tumores tenían al menos 100 mm³) usando una unidad de rayos x Pantak HF-320 de 320 kV (Gulmay Medical, RU). Se hizo funcionar la máquina a 300 kV, 9,2 mA, con filtración instalada en el haz de rayos x para dar una calidad de radiación de capa de valor medio de Cu de 2,3 mm.

Se colocaron los ratones a una distancia de 350 mm del foco de rayos x, donde la tasa de dosis fue de 0,80 Gy/min. La administración de AcM α PD-1 (clon RMPI-14), α PD-L1 (clon 10F.9G2) (ambos de Biolegend) o AcM de control de isotipo (IgG2a e IgG2b respectivamente) comenzó el día 1 del ciclo de RT fraccionada (a menos que se establezca otra cosa) y se administró por vía intraperitoneal (i.p.) 3qw durante hasta 3 semanas a una dosis de 10 mg/kg en un volumen de dosis de 100 μ l/10 g en PBS. Para experimentos de agotamiento celular y de citocinas, los ratones recibieron AcM α CD8; clon YTS169 (un obsequio de M. Glennie, Southampton University), AcM α CD4; clon GK1.5 (Biolegend), α Asialo-GM1 (Wako Chemicals) o bien α IFN γ ; clon XMG1.2 (BioXcell). Se tomaron muestras de sangre periférica durante la terapia para confirmar el agotamiento celular. Para experimentos de reexposición tumoral, se implantaron células tumorales en ratones supervivientes a largo plazo (LTS) de manera contralateral un mínimo de 100 días después de la implantación tumoral previa. También se realizaron implantes en ratones de control adicionales para confirmar el crecimiento tumoral. Los grupos experimentales contenían al menos 5 ratones / grupo y son representativos de al menos 2 experimentos independientes.

15 C) Medición de la producción de citocinas por células T CD8⁺ aisladas de ratones supervivientes a largo plazo

Para la estimulación *in vitro*, se cultivaron $3,5 \times 10^6$ esplenocitos de ratones LTS o bien ratones de control durante 5 días en RPMI-1640 suplementado con FCS al 10 %, penicilina 100 U/ml, estreptomicina 100 μ g/ml, L-glutamina al 1 %, 2-ME 50 μ M e IL-2 recombinante humana 10 UI/ml en presencia de 1×10^6 células tumorales irradiadas con 50 Gy o bien 1 μ mol/ml de los péptidos restringidos por H2-Ld SPSVYHQF (SEQ ID NO: 91) (AH1) / TPHPARIGL (SEQ ID NO: 92) (β -galactosidasa) (Anaspec, RU). Los grupos experimentales contenían 3-5 ratones y eran representativos de 2 experimentos independientes. Después de 5 días en cultivo, se reestimularon las células a una razón de 1:1 con células tumorales irradiadas con 50 Gy durante 16 horas en presencia de brefeldina A 3 μ g/ml (BD Pharmingen, RU.) e IL-2 recombinante humana 100 UI/ml (Chiron, NL). Para el análisis de FACS, se lavaron las células y se incubaron y con anticuerpo de rata anti-CD 16/32 (eBioscience, RU) para bloquear la unión inespecífica y luego se tiñeron con AcM anti-CD8 α conjugado con FITC (eBioscience, RU). Entonces se fijaron/permeabilizaron las células y se tiñeron para detectar la expresión de IFN γ usando un AcM conjugado con APC (eBioscience, RU).

30 D) Fenotipado de células tumorales e inmunitarias mediante citometría de flujo

Para obtener suspensiones de células individuales, se procesaron los tumores usando un disociador gentleMacs y un kit de disociación de tumores murinos (Miltenyi Biotec, RU). Para el análisis, se bloqueó la unión inespecífica tal como se describió anteriormente y se examinó la expresión de CD4, CD8 (BD Biosciences, UK), CD45, NKP46, PD-1 y PD-L1 mediante citometría de flujo de múltiples parámetros (todos de eBioscience a menos que se establezca lo contrario).

35 E) Cocultivos *in vitro*

Se cultivaron células tumorales en presencia de 20 ng/ml de IFN γ y/o TNF α durante 24 horas antes de la evaluación de la expresión de PD-L1 mediante citometría de flujo tal como se describió anteriormente. Para el ensayo de cocultivo, se cocultivaron esplenocitos en reposo o bien activados (tratados con PBS o 12-miristato 13-acetato de forbol y cóctel de estimulación celular de ionomicina, respectivamente, (eBioscience, RU)) a una razón de 1:1 con células tumorales y se determinó la expresión de PD-L1 en células tumorales tal como se describió anteriormente. Se logró el silenciamiento de la expresión de IFN γ R1 mediante transducción lentiviral de células con ARNhp (las células también se transdujeron con ARNhp no dirigido como controles) (Thermo Scientific, UK). Se midió la medición de la producción de citocinas por esplenocitos (IFN γ y TNF α) mediante citometría de flujo intracelular tal como se describió anteriormente.

45 Ejemplo 2. El bloqueo de PD-1 o PD-L1 potencia la eficacia terapéutica de la RT

Se ha mostrado que la radioterapia modula la inmunogenicidad de células tumorales, pero pocas veces es capaz de generar respuestas terapéuticas duraderas que conduzcan solo a una inmunidad antitumoral sistémica. Se muestra que 50 bajas dosis de RT de dosis fraccionada local administradas como aproximadamente 10 Gy en 5 fracciones conducen a un aumento de la expresión de PD-L1 en células tumorales con expresión elevada evidente 1, 3 y 5 días después de la última dosis de RT en comparación con ratones coincidentes en el tiempo, no tratados (NT) (figuras 1A y B). Este aumento mediado por RT en la expresión de PD-L1 en células tumorales alcanza un máximo a las 72 horas después de la última dosis de RT y, aunque disminuye significativamente a los 7 días tras la RT (en comparación con la expresión en los días 1 y 3; $P < 0,05$ y $P < 0,01$ respectivamente, prueba de Mann-Whitney), sigue estando elevada en comparación con ratones NT ($P < 0,05$, prueba de Mann-Whitney).

Dadas estas observaciones, se planteó la hipótesis de que la respuesta inmunitaria generada tras la RT puede verse limitada a través del eje de PD-1/PD-L1. Se encontró que la RT local administrada como aproximadamente 10 Gy en 5 fracciones diarias mejoraba significativamente la supervivencia en ratones que portaban tumores CT26 establecidos en comparación con controles NT (figuras 1C y D; $P < 0.05$ rango logarítmico; prueba de Mantel-Cox). Los datos demuestran que este control tumoral local mediado por RT puede mejorarse sustancialmente a través de la combinación con AcM α PD-L1 o bien AcM α PD-1 (figuras 1C y D; $P < 0,001$ rango logarítmico; prueba de Mantel-Cox). La terapia combinada condujo a una respuesta antitumoral sinérgica que fue curativa en el 66% y el 80% de los ratones que recibieron RT en combinación con AcM α PD-L1 o AcM α PD-1, respectivamente. En contraposición a la combinación con RT, la monoterapia con AcM α PD-L1 o bien AcM α PD-1 no mejoró significativamente la supervivencia (figuras 1C y D; $P > 0,05$ rango

logarítmico; prueba de Mantel-Cox). Además, no se observó beneficio significativo cuando los ratones recibieron RT en combinación con AcM tanto α PD-1 como α PD-L1 frente a la combinación con cualquier AcM solo (figura 7).

El bloqueo de PD-L1 también mejoró la respuesta a la RT en ratones que portan tumores 4T1 establecidos, donde la terapia combinada redujo significativamente la carga tumoral en un 38% en comparación con RT sola (figura 1E; 10 días tras el inicio de la terapia; $184,3 \pm 13,5 \text{ mm}^2$ frente a $292,8 \pm 14,3 \text{ mm}^2$ respectivamente, $P < 0,01$ prueba de Mann-Whitney) y mejoró significativamente la supervivencia ($P < 0,001$ rango logarítmico; prueba de Mantel-Cox; datos no mostrados). Se observaron también resultados similares en ratones que portaban melanomas 4434 establecidos (figura 1F). La terapia de combinación con RT local y AcM que seleccionan como diana PD-1 o bien PD-L1 se toleró bien en ratones tanto BALB/c como C57B1/6 (figuras 8A y B). Estos datos preclínicos demuestran claramente el potencial de mejora del resultado tras la RT fraccionada a baja dosis de tumores sólidos establecidos a través del bloqueo del eje de PD-1/PD-L1.

Ejemplo 3. Las células NK contribuyen al control tumoral local tras la terapia de combinación pero la supervivencia a largo plazo depende de células T CD8⁺

A continuación, se investigaron los mecanismos que subyacen al control tumoral a largo plazo observado tras la terapia de combinación de RT y AcM α PD-L1. Inicialmente, se usaron ensayos de formación de colonias para confirmar que los AcM α PD-1 y α PD-L1 no estaban actuando como sensibilizadores a la radiación a través de interacción directa con células tumorales (figuras 9A-C). Usando anticuerpos de agotamiento, a continuación se exploró el papel de células T efectoras y células NK en la mediación de la actividad antitumoral tras la terapia de combinación con RT/AcM α PD-L1. Los datos demuestran que, tan pronto como 7 días después del inicio de un ciclo de RT fraccionada de 5 días (comenzando la terapia con AcM α PD-L1 el día 1 del ciclo de RT), es evidente una carga tumoral reducida en ratones tras la terapia de combinación en comparación con ratones NT ($207,5 \pm 29,2 \text{ mm}^2$ frente a $409,4 \pm 86,88 \text{ mm}^2$ respectivamente; $P = 0,067$, prueba de la U de Mann-Whitney) (figura 2A). Sin embargo, esta tendencia estadística a una reducción del volumen se perdió tras el agotamiento de células T CD8⁺ o bien células NK, donde los volúmenes tumorales no fueron significativamente diferentes de los de las cohortes NT ($P = 0,52$ y $P = 0,70$ respectivamente, prueba de la U de Mann-Whitney) pero fueron significativamente más grandes que en ratones que recibieron terapia de combinación sin agotamiento de células inmunitarias ($P < 0,01$; terapia combinada frente a agotamiento de CD8, y $P < 0,05$; terapia combinada frente a agotamiento de células NK, prueba de la U de Mann-Whitney). Para el día 11 tras el tratamiento, la terapia de combinación reduce significativamente la carga tumoral en comparación con controles NT ($P < 0,001$, prueba de la U de Mann-Whitney). Mientras que el agotamiento de células T CD8⁺ o bien células NK en este momento reduce la eficacia de la terapia de combinación ($P < 0,001$ y $P < 0,05$ respectivamente, prueba de la U de Mann-Whitney), la contribución relativa de las células T CD8⁺ y células NK se vuelve más evidente con un control tumoral significativamente reducido en ratones con agotamiento de células CD8 frente a NK ($P < 0,05$, prueba de la U de Mann-Whitney). Los datos revelan también que el agotamiento de células T CD4⁺ mejoró el control tumoral local tras la terapia de combinación ($153,2 \pm 27,0 \text{ mm}^2$ frente a $72,7 \pm 17,3 \text{ mm}^2$ respectivamente; $P < 0,05$, prueba de la U de Mann-Whitney).

En contraposición con el control tumoral temprano tras la terapia de combinación de RT/AcM α PD-L1, la supervivencia a largo plazo (LTS) no se vio afectada por el agotamiento de células NK (el 70% de los ratones LTS tras el tratamiento con RT/ α PD-L1 frente al 77,8% tras la terapia de combinación con agotamiento de células NK) (figura 2B). El agotamiento de linfocitos T CD4⁺ aumentó la frecuencia de ratones LTS desde el 70% hasta el 87,5% (combinación frente a combinación + agotamiento de CD4) pero esto no alcanzó la significación ($P > 0,05$ rango; prueba de Mantel-Cox). Sin embargo, el agotamiento de células T CD8⁺ suprimió por completo la eficacia terapéutica de la terapia de combinación de RT/AcM α PD-L1 ($P < 0,001$ rango logarítmico; prueba de Mantel-Cox). El agotamiento de las poblaciones de células inmunitarias se confirmó mediante citometría de flujo en muestras de sangre periférica (figura 2C). Estos datos sugieren que, aunque las células NK pueden ejercer algo de control tumoral local, esto no tiene un impacto sobre la supervivencia global y, mientras que las células T CD4⁺ son prescindibles o incluso capaces de suprimir respuestas, las células T CD8⁺ parecen mediar en el control tumoral eficaz a largo plazo tras el tratamiento con RT y AcM α PD-L1.

Ejemplo 4. El tratamiento con AcM α PD-L1 y RT genera respuestas protectoras de células T de memoria específicas de antígeno tumoral

A continuación, se investigó si se generaba memoria inmunológica tras el tratamiento con RT y AcM α PD-L1. Se muestra que los ratones LTS tratados originalmente con RT y AcM α PD-L1 fueron capaces de rechazar por completo los tumores tras la reexposición contralateral (figura 3A). Para cuantificar esta respuesta de memoria, se recogieron esplenocitos de ratones LTS que tenían más de 100 días de supervivencia libre de enfermedad y se evaluó la capacidad de células T CD8⁺ para producir IFN γ tras el cocultivo con péptido derivado de un antígeno asociado a tumor CT26 (AH1: SPSYVYHQF (SEQ ID NO: 91)), péptido de control (β -galactosidasa: TPHARIGL (SEQ ID NO: 93)) o con células CT26 irradiadas (figuras 3B y C). Los datos revelan que los ratones LTS estaban dotados de una frecuencia significativamente mayor de linfocitos T CD8⁺ productores de IFN γ tras el cocultivo con péptido AH1 que los ratones sin tratamiento previo (el 6,6 % $\pm$ 0,8 frente al 2,3 % $\pm$ 0,2 respectivamente; $P < 0,05$, prueba de Mann-Whitney). Se observó una respuesta similar tras el cocultivo de esplenocitos con células CT26. La comparación de cocultivos de péptidos y células tumorales reveló que la frecuencia de células T CD8⁺ de memoria era ~3 veces menor en ratones LTS tras el cocultivo con células tumorales que con péptido AH1 y puede reflejar la supresión mediada por células tumorales de la activación de células T. Tomados conjuntamente,

estos datos demuestran que la RT, cuando se combina con el bloqueo del eje de PD-1 / PD-L1 en modelos de ratón, puede generar memoria inmunológica protectora en supervivientes a largo plazo.

Ejemplo 5. La RT fraccionada conduce a regulación por incremento adaptativa dependiente de células T CD8⁺ de la expresión de PD-L1 en células tumorales

Inicialmente, se confirmó que el tratamiento de células tumorales con una gama de dosis de RT *in vitro* no tuvo ningún impacto directo sobre la expresión de PD-L1 (figura 4A). Para identificar qué poblaciones celulares dentro del microentorno tumoral eran responsables de la modulación de la expresión de PD-L1 en células tumorales, los ratones recibieron un ciclo de RT fraccionada en combinación con anticuerpos de agotamiento de células CD8, CD4 o NK. Los datos revelan que el agotamiento de células T CD8⁺, pero no células NK, suprime por completo la regulación por incremento mediada por RT de PD-L1 en células tumorales (figuras 4B y C). De manera interesante, se encontró que el agotamiento de células T CD4⁺ aumentaba adicionalmente la regulación por incremento mediada por RT de PD-L1 en células tumorales (~ 2 veces en comparación con el tratamiento con RT solo).

Ejemplo 6. La regulación por incremento adaptativa de PD-L1 por células tumorales tras la RT fraccionada depende de IFN γ

Dada la correlación clínica entre IFN γ en el microentorno tumoral y la expresión de PD-L1 (16) y el impacto de TNF α sobre esta respuesta (22), se evaluó el impacto de estas citocinas sobre PD-L1 en las líneas celulares. El cocultivo de células tumorales con IFN γ recombinante conduce a un aumento de 20 veces significativo en la expresión de PD-L1 en la superficie celular *in vitro* (figura 5A). Además, aunque la adición de TNF α recombinante solo no tiene impacto sobre la expresión de PD-L1 en células tumorales, un cóctel de tanto IFN γ como TNF α puede aumentar adicionalmente la expresión de PD-L1 en células tumorales (~2 veces) en comparación con la expresión con IFN γ solo (figura 5A). Se muestra que el silenciamiento del receptor 1 de IFN- γ (IFN γ R1) en células tumorales CT26 usando ARNhp suprime por completo la regulación por incremento de PD-L1 tras el cocultivo con IFN γ recombinante o bien tanto IFN γ como TNF α (figura 5A).

Para establecer si las células inmunitarias activadas podrían conducir a un cambio adaptativo en la expresión de PD-L1 en células tumorales a través de la producción de IFN γ y TNF α , se cocultivaron células CT26 WT y las transducidas con ARNhp no dirigido (ARNhp NTC) y ARNhp de IFN γ R1 con esplenocitos en reposo (tratados con PBS) y activados (tratados con 12-miristato 13-acetato de forbol (PMA) y ionomicina) aislados (figuras 5B y C). De manera importante, estos experimentos demuestran que células inmunitarias activadas pueden elevar la expresión de PD-L1 en células tumorales a concentraciones fisiológicamente relevantes de IFN γ y TNF α , de una manera dependiente de IFN γ R1.

Para confirmar el papel de IFN γ en la expresión de PD-L1 en células tumorales en respuesta a la RT *in vivo*, los ratones recibieron RT en combinación con anticuerpo bloqueante α IFN γ (o control de isotipo). El bloqueo de IFN γ redujo la expresión de PD-L1 en células tumorales en 2.6 veces en ratones NT hasta el nivel observado en células CT26 cultivadas *in vitro*; lo que sugiere que se produce regulación por incremento adaptativa de PD-L1 tras la implantación del tumor (figuras 5D y E). Sin embargo, la regulación por incremento significativa de PD-L1 observada tras la RT (2.4 veces en comparación con el control NT) se suprimió por completo mediante el bloqueo de IFN γ , lo que confirma que esto es el impulsor de la expresión adaptativa de PD-L1 en células tumorales tras el tratamiento de RT.

Ejemplo 7. La programación simultánea de AcM α PD-L1 y RT genera una respuesta inmunitaria antitumoral eficaz

Se evaluaron 3 programas de combinación distintos donde los ratones que portaban tumores CT26 establecidos recibieron un ciclo de RT fraccionada de aproximadamente 10 Gy en 5 fracciones comenzando la administración de AcM α PD-L1 el día 1 del ciclo de RT fraccionada (programa A), el día 5 del ciclo (programa B) o bien 7 días después de la finalización de la RT (programa C) (figura 6A). No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global entre el programa A y B con LTS del 60% y el 57 respectivamente ($P > 0,05$ rango logarítmico; prueba de Mantel-Cox) (figura 6B y figura 10A). En contraposición, el tratamiento secuencial con RT seguida 7 días después por AcM α PD-L1 (programa C) fue completamente ineficaz en la potenciación de la supervivencia global en comparación con RT sola (mediana de supervivencia de 30 días frente a 35 días respectivamente; $P > 0,05$ rango logarítmico; prueba de Mantel-Cox) a pesar de una carga tumoral similar a través de los grupos (figuras 10B y C).

El análisis de células T CD4⁺ y CD8⁺ infiltrantes de tumores 24 horas después de la última dosis de RT reveló un aumento de la expresión de PD-1 en comparación con controles NT coincidentes en el tiempo ($P < 0,05$, prueba de Mann-Whitney) (figura 6C). En contraposición, a los 7 días tras la RT, no era evidente un cambio en la expresión de PD-1 en células T CD4⁺ y se encontró que disminuyó significativamente en células T CD8⁺ en comparación con controles NT coincidentes en el tiempo ($P < 0,05$, prueba de Mann-Whitney) (figura 6D). Se encontró de manera constante que la expresión de PD-1 era más alta en células T CD8⁺ que en células T CD4⁺ infiltrantes de tumores (figuras 6C y D). A continuación, se comparó la actividad tras un protocolo de dosificación de AcM α PD-L1 aguda frente a prolongada donde los ratones recibieron 3 dosis de AcM simultáneamente con RT o bien las mismas con dosificación prolongada (3qw) durante 2 semanas adicionales. No se observó ningún beneficio adicional con la administración prolongada de AcM α PD-L1 (figura 11).

Tomados conjuntamente, estos datos demuestran que el tratamiento con RT fraccionada a baja dosis conduce a un aumento agudo en la expresión de PD-1 en células T y que la terapia secuencial donde el bloqueo del eje de señalización de PD-1/PD-L1 se retrasa hasta la finalización de un ciclo de RT puede ser ineficaz posiblemente debido a la eliminación o anergia de células T CD8⁺ reactivas con el tumor.

Ejemplo 8. Discusión de los ejemplos anteriores

Bajas dosis de RT fraccionada conducen a la regulación por incremento de la expresión de PD-L1 en células tumorales secundaria a la producción por células T CD8⁺ de IFN γ . En modelos de ratón de melanoma, cáncer colorrectal y de mama, se demostró que la actividad de la RT puede potenciarse a través de la combinación con AcM α PD-L1, conduciendo a la generación de memoria inmunológica en ratones supervivientes a largo plazo que es capaz de proteger frente a la recaída del tumor. Además, los datos revelan que la programación de la dosis puede afectar a los resultados, siendo la terapia simultánea pero no la secuencial eficaz en la mejora del control tumoral local y la supervivencia.

Este es el primer estudio preclínico que demuestra que la RT fraccionada conduce a un aumento de la expresión de PD-L1 en células tumorales a través de la producción por células T CD8⁺ de IFN γ . En este caso, la expresión de PD-L1 en células tumorales puede actuar como biomarcador de una respuesta antitumoral local, lo que sugiere que la RT local puede ser suficiente para sensibilizar respuestas de células T CD8⁺. Sin embargo, aunque el tratamiento con RT sola fue incapaz de generar una inmunidad anticancerígena duradera, se encontró que la actividad se potenciaba a través del bloqueo mediado por AcM de PD-1 o bien PD-L1, lo que sugiere que la señalización a través de este eje puede limitar la respuesta inmunitaria a la RT. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia global entre la RT administrada en combinación con α PD-1 o bien α PD-L1, o una combinación de ambos AcM. Dada esta observación, parece probable que la actividad de estos AcM, cuando se administran en combinación con RT, es a través del bloqueo de la señalización de PD-1/PD-L1, y no está mediada a través de los ejes de PD-L1/CD80 o PD-1/PD-L2, aunque son necesarios experimentos adicionales para confirmar esto.

Los datos preclínicos revelan que el agotamiento de células NK redujo el control tumoral local en puntos de tiempo tempranos (hasta 11 días tras la finalización de la RT) pero no tuvo ningún impacto sobre la supervivencia global. Además, el agotamiento de células NK no tuvo ningún impacto sobre la expresión de PD-L1 en células tumorales tras la RT, lo que sugiere su limitada contribución a la producción de IFN γ local. En cambio, aunque el agotamiento de células T CD4⁺ no tuvo ningún impacto sobre la supervivencia tras la terapia de combinación, se observaron aumentos sustanciales en la expresión de PD-L1 en células tumorales tras la RT. El agotamiento de células T CD4⁺ tiene un impacto sobre las poblaciones de tanto células T auxiliares como Treg. Aunque son necesarios estudios adicionales para definir las contribuciones relativas de estas subpoblaciones de células T CD4⁺, puede especularse que las células T auxiliares CD4⁺ pueden ser prescindibles para la generación de respuestas de células T CD8⁺ eficaces tras la terapia con RT/AcM frente a PD-L1 en el presente modelo y que las células T auxiliares, o bien más probablemente las Treg, pueden estar suprimiendo activamente la producción de IFN γ en el medio tumoral local. Por tanto, el potencial terapéutico para potenciar respuestas antitumorales por el agotamiento de Treg puede atenuarse al menos en parte a través de la expresión potenciada de PD-L1 en células tumorales.

La expresión de PD-L1 puede modularse mediante varias citocinas, incluidas IFN de tipo 1 y 2, TNF α y TGF β (16, 22, 30-32). Se muestra que la expresión de PD-L1 en células tumorales puede potenciarse tras el cocultivo con IFN γ y que la adición de TNF α puede aumentar adicionalmente esta respuesta. Sin embargo, el bloqueo de IFN γ R1 o el agotamiento *in vivo* de IFN γ demuestra dependencia de la señalización mediada por IFN γ para la regulación por incremento de PD-L1, siendo TNF α solo incapaz de modular la expresión de PD-L1 en células tumorales. De manera interesante, el agotamiento *in vivo* de IFN γ reduce la expresión de PD-L1 en células tumorales singénicas, coincidiendo con el perfil de expresión de células tumorales *in vitro*. Esto sugiere que el microentorno tumoral local, en ausencia de intervención terapéutica, puede fomentar la adaptación tumoral dirigida inmunológicamente, lo que puede respaldar el desarrollo tumoral. De manera similar, en lesiones melanocíticas humanas, se ha mostrado que la expresión de PD-L1 se colocaliza con zonas de infiltración de células T CD8⁺ y se postula que representa un mecanismo adaptativo de escape inmunitario (16). Sin embargo, en los presentes modelos de ratón preclínicos, la monoterapia con AcM que seleccionan como diana PD-1/PD-L1 demuestra solo una modesta actividad, lo que sugiere que es poco probable que la selección como diana de este eje solo ocasione respuestas inmunitarias antitumorales duraderas en todos los contextos y subraya el requisito de un enfoque combinatorio.

En contraposición al uso de una sola dosis de 12 Gy (30), los presentes resultados demuestran que la regulación por incremento de PD-L1 se produce a dosis biológicamente eficaces mucho más bajas, lo que implica la administración de RT fraccionada usando aproximadamente 10 Gy en 5 fracciones diarias. Este es un hallazgo importante dado que esta dosis por fracción se usa más comúnmente en la práctica clínica de rutina. Varios estudios han evaluado el impacto del fraccionamiento de la dosis de RT; comparación de dosis ablativas individuales, RT hipofraccionada y fraccionada, en la generación de respuestas inmunitarias antitumorales y en el microentorno tumoral (4, 5, 25, 26, 33, 34). Sin embargo, los resultados de estos estudios son equívocos y la administración de RT óptima y el impacto del fraccionamiento de la dosis de RT sobre la expresión de PD-L1 en células tumorales requiere investigación adicional.

Previamente, ninguna investigación ha abordado el impacto de la secuenciación sobre la actividad de la terapia con RT y AcM α PD-L1. Esto es especialmente pertinente dada la predisposición a adoptar un régimen de combinación secuenciado

en la práctica clínica como estrategia para maximizar la tolerabilidad. Se muestra que solo el bloqueo de PD-L1 en el momento de la administración de RT puede potenciar la respuesta terapéutica en modelos de ratón, no siendo la terapia 7 días después de la finalización de la RT mejor que el tratamiento con RT sola. Además, los presentes datos revelan que la expresión de PD-L1 está elevada a las 24 horas después de la finalización de un ciclo de RT fraccionada y permanece elevada durante al menos 7 días tras la finalización. Además, se encontró una expresión de PD-1 elevada en células T CD4⁺ y CD8⁺ infiltrantes de tumores 24 horas tras la RT en comparación con cohortes de control. Se encontró que la expresión de PD-1 era superior de manera constante en células T CD8⁺ frente a CD4⁺. Tomados conjuntamente, estos datos sugieren que la RT fraccionada local puede sensibilizar respuestas de células T CD8⁺ antitumorales, pero que estas pueden atenuarse mediante la señalización a través del eje de PD-1/PD-L1 y la inhibición temprana de este eje puede generar respuestas antitumorales eficaces duraderas. Además, no está claro el requisito de bloqueo crónico frente a agudo del eje de PD-1/PD-L1 cuando se combina con RT. No se observaron diferencias en la supervivencia cuando se administró AcM α PD-L1 3qw a lo largo de 1 semana simultáneamente con la administración de RT frente a un programa prolongado de hasta 3 semanas. Estos datos sugieren que los enfoques de combinación con RT pueden permitir una reducción de la duración de la terapia con AcM α PD-1/PD-L1 requerida para lograr respuestas inmunitarias antitumorales terapéuticas. Conjuntamente, estos datos tienen importantes implicaciones para el diseño de ensayos clínicos.

En resumen, este estudio demuestra que el tratamiento con RT fraccionada conduce a una regulación por incremento de la expresión de PD-L1 en células tumorales y que el bloqueo del eje de PD-1/PD-L1 puede potenciar la respuesta inmunitaria a la RT fraccionada en múltiples modelos de ratón singénicos del cáncer. Los presentes datos sugieren que la programación de la dosis de AcM α PD-L1 con RT puede generar respuestas inmunitarias terapéuticas con la capacidad de reducir la carga tumoral y mejorar la supervivencia. Esta combinación terapéutica puede ser un enfoque prometedor para el tratamiento de muchos tumores malignos sólidos donde se usa comúnmente RT y su traslado a un ensayo clínico de fase temprana está claramente justificado.

Ejemplo 9. Protocolos de tratamiento

El paciente A tiene cáncer colorrectal. En la semana 1, el paciente A recibe una cantidad eficaz de radioterapia en cinco fractopms. En la semana 1, el paciente A también recibe una dosis terapéutica de MEDI4736 el día 1, día 3 y día 5. El paciente A repite este programa durante las semanas 2, 3, 4 y 5.

El paciente B tiene cáncer de mama. En la semana 1, el paciente B recibe una cantidad eficaz de radioterapia. En la semana 1, el paciente B también recibe una dosis terapéutica de MEDI4736 el día 5. El paciente repite este programa durante las semanas 3, 5 y 7.

BIBLIOGRAFÍA

1. D. Verellen *et al.*, Innovations in image-guided radiotherapy. Nat Rev Cancer 7, 949-960 (2007).
2. L. J. Lee *et al.*, Innovations in radiation therapy (RT) for breast cancer. Breast 18 suppl. 3, S103-111 (2009).
3. E. Kapiteijn *et al.*, Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 345, 638-646 (2001).
4. Y. Lee *et al.*, Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8⁺ T cells: changing strategies for cancer treatment. Blood 114, 589-595 (2009).
5. A. A. Lugade *et al.*, Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor. J Immunol 174, 7516-7523 (2005).
6. L. Apetoh *et al.*, Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. Nat Med 13, 1050-1059 (2007).
7. S. J. Gardai *et al.*, Cell-surface calreticulin initiates clearance of viable or apoptotic cells through trans-activation of LRP on the phagocyte. Cell 123, 321-334 (2005).
8. F. Ghiringhelli *et al.*, Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1 β -dependent adaptive immunity against tumors. Nat Med 15, 1170-1178 (2009).
9. Y. Ma *et al.*, Anticancer chemotherapy-induced intratumoral recruitment and differentiation of antigen-presenting cells. Immunity 38, 729-741 (2013).
10. J. Honeychurch *et al.*, Immunogenic potential of irradiated lymphoma cells is enhanced by adjuvant immunotherapy and modulation of local macrophage populations. Leuk Lymphoma 54, 2008-2015 (2013).
11. B. Cummings *et al.*, Five year results of a randomized trial comparing hyperfractionated to conventional radiotherapy over four weeks in locally advanced head and neck cancer. Radiother Oncol 85, 7-16 (2007).

- 22.
12. H. Dong *et al.*, Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 8, 793-800 (2002).
- 24.
- 5 13. G. J. Freeman *et al.*, Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 192, 1027-1034 (2000).
- 26.
14. M. J. Butte *et al.*, Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 27, 111-122 (2007).
- 10 28.
15. S. Spranger *et al.*, Up-regulation of PD-L1, IDO, and T(regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells. *Sci Transl Med* 5, 200ra116 (2013).
- 30.
16. J. M. Taube *et al.*, Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med* 4, 127ra137 (2012).
- 32.
17. M. Sznol *et al.*, Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin Cancer Res* 19, 1021-1034 (2013).
- 34.
- 20 18. J. R. Brahmer *et al.*, Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 28, 3167-3175 (2010).
- 36.
- 25 19. J. R. Brahmer *et al.*, Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 366, 2455-2465 (2012).
- 38.
20. O. Hamid *et al.*, Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 369, 134-144 (2013).
- 40.
- 30 21. E. J. Lipson *et al.*, Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res* 19, 462-468 (2013).
- 42.
22. A. Kondo *et al.*, Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha induce an immunoinhibitory molecule, B7-H1, via nuclear factor-kappaB activation in blasts in myelodysplastic syndromes. *Blood* 116, 1124-1131 (2010).
- 35 44.
23. S. L. Topalian *et al.*, Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366, 2443-2454 (2012).
- 46.
- 40 24. S. L. Topalian *et al.*, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol*, (2014).
- 48.
25. M. Z. Dewan *et al.*, Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res* 15, 5379-5388 (2009).
- 50.
- 45 26. S. J. Dovedi *et al.*, Systemic delivery of a TLR7 agonist in combination with radiation primes durable antitumor immune responses in mouse models of lymphoma. *Blood* 121, 251-259 (2013).
- 52.
27. J. Honeychurch *et al.*, Anti-CD40 monoclonal antibody therapy in combination with irradiation results in a CD8 T-cell-dependent immunity to B-cell lymphoma. *Blood* 102, 1449-1457 (2003).
- 50 54.
28. B. C. Burnette *et al.*, The efficacy of radiotherapy relies upon induction of type I interferon-dependent innate and adaptive immunity. *Cancer Res* 71, 2488-2496 (2011).
- 56.
29. J. Y. Kim *et al.*, Increase of NKG2D ligands and sensitivity to NK cell-mediated cytotoxicity of tumor cells by heat shock and ionizing radiation. *Exp Mol Med* 38, 474-484 (2006).
- 55 58.
30. L. Deng *et al.*, Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 124, 687-695 (2014).
- 60.
- 60 31. J. N. Ou *et al.*, TNF-alpha and TGF-beta counter-regulate PD-L1 expression on monocytes in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep* 2, 295 (2012).
- 62.
32. S. Terawaki *et al.*, IFN-alpha directly promotes programmed cell death-1 transcription and limits the duration of T cell-mediated immunity. *J Immunol* 186, 2772-2779 (2011).
- 64.

33. D. Schaefer *et al.*, Maximizing tumor immunity with fractionated radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83, 1306-1310 (2012).
66.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término aproximadamente se refiere a un valor numérico, incluidos, por ejemplo, números enteros, fracciones y porcentajes, ya se indiquen explícitamente o no. El término aproximadamente se refiere en general a un intervalo de valores numéricos (por ejemplo, +/-5-10% del valor mencionado) que un experto habitual en la técnica consideraría equivalente al valor mencionado (por ejemplo, que tiene la misma función o resultado). En algunos casos, el término aproximadamente puede incluir valores numéricos que se redondean a la cifra significativa más cercana.

10

LISTA DE SECUENCIAS

5 <110> MEDIMMUNE LIMITED THE UNIVERSITY OF MANCHESTER
 <120> Métodos de tratamiento del cáncer con antagonistas contra PD-1 y PD-L1 en combinación con radioterapia
 <130> B7H1-275WO1
 <140>
 <141>
 10 <150> 62/013, 157 <151> 2014-06-17
 <160> 93
 <170> PatentIn versión 3.5
 <210> 1
 <211> 120
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 20 <400> 1
 Glu 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 Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30

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

 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

 Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Met Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 2
 <211> 88
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 2

ES 2 933 603 T3

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

Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Glu Asp Ser Lys
20 25 30

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Thr
35 40 45

Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu Asp Glu Ala Asp
50 55 60

Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Arg Ser Gly Asn His Arg Val Phe Gly
65 70 75 80

Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
85

<210> 3

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Trp Asn Tyr Gly Tyr Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 4

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 4

ES 2 933 603 T3

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Asn
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ile
85 90 95

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

<210> 5

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 5

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

ES 2 933 603 T3

<400> 6

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
85 90 95

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

<210> 7

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 7

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

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

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

Ser Ala Ile Arg Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Leu His Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 8

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

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

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

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

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

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

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

<210> 9

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 9

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 10

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

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

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

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

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

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

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

<210> 11

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 11

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 933 603 T3

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 12

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

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

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

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

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

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

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

<210> 13

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 13

Glu 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 Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Met Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 14

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Gln Lys Tyr Val

20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 15

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 15

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 16

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 16

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
 20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
 85 90 95

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

<210> 17

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 17

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

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

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Val
 35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 18
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 18
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 19
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 19

ES 2 933 603 T3

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Val Met Trp Ala Gly Gly Gly Thr Asn Ser Asn Ser Val Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Tyr Tyr Gly Asn Ser Pro Tyr Tyr Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 20

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

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

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 21

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

ES 2 933 603 T3

<400> 21

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

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

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Leu
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
65 70 75 80

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

Arg Arg Gly Gly Trp Leu Leu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 22

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 22

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

Glu Lys Val Ser Met Gly Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Asp Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Gly Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110

Lys

<210> 23

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 23

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Phe Pro Arg Asp Asn Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Thr Leu Ser Ser
115

<210> 24

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 24

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Arg Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Ser
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
85 90 95

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

<210> 25

<211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 25

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Ser Leu Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 26

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 26

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

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

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

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

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

5

<210> 27
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 27
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

 Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

 Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Met Glu Ile Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Arg Gly Arg Ile Tyr Asp Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

 Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
 115

10

<210> 28
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 28

15

ES 2 933 603 T3

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

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

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

His Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Trp Thr
85 90 95

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

<210> 29

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 29

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

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

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

Gly His Ile Asn Pro Ser Ser Gly Phe Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 30

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

ES 2 933 603 T3

<400> 30

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

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Thr Asn
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 31

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 31

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 32

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

ES 2 933 603 T3

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 32

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 33

<211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 33

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 Pro Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr 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 Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 34

<211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

ES 2 933 603 T3

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 34

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 Pro Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Asn Tyr Asn 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 Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 35

<211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 35

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 Pro Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Arg Ser Ser 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 Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 36

<211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 933 603 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 36
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Ala Ala Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Arg Ser Lys Ser Ile Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 100 105 110

5

Ser Ser
 <210> 37
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 37
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Ala Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Arg Ser Lys Ser Ile Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 100 105 110

10

15

Ser Ser
 <210> 38

<211> 114
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 38
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

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

 Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Ser Val
 50 55 60

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

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

 Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser
 <210> 39
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 39

ES 2 933 603 T3

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 Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

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

Ala Ala Phe Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 40

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 40

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 Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

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

Ala Ala Phe Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 41

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 41

ES 2 933 603 T3

Gln 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 Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

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

Ala Thr Phe Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 42

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 42

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

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

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

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

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

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

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

<210> 43

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 43

ES 2 933 603 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 44

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 44

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

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

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

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

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

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

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

<210> 45

<211> 122

<212> **PRT**

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 45

ES 2 933 603 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 46

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 46

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 47

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 47
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Ile Tyr Ser Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 48
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 48

ES 2 933 603 T3

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 Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

<210> 49

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 49

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

<210> 50

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 50

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 51

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 51

ES 2 933 603 T3

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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

Leu Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

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

<210> 52

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 52

Gln 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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

Leu Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

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

<210> 53

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 53

ES 2 933 603 T3

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

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

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

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

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 54

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 54

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

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

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

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

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 55

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 55

ES 2 933 603 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 56

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 Ile 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 Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 57

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 57

ES 2 933 603 T3

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

Ser
 <210> 58
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 58
 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 Thr 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 Arg Ser Asn Trp Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 59
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 59

ES 2 933 603 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Asn Val Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 60

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
100 105

<210> 61

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

ES 2 933 603 T3

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 61

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

5

Ser

<210> 62

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 62

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
100 105

15

<210> 63

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 63

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
 20 25 30

Ser Phe Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

Cys Val Arg Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asp Glu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 64

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 64

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

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

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

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

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

<210> 65

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 65

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

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

Gly Phe 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 Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Val Thr Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 100 105 110

5

Ser

<210> 66

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 66

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

15

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 Arg Ser Asn Trp Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 67

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 67

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
 20 25 30

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

Trp Ile Ala Ser Ile Phe Tyr Ser Gly Glu Thr Tyr Phe Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asp Glu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 68

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 68

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

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

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

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

Ser 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 Tyr Tyr Ser Tyr Pro Arg
 85 90 95

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

<210> 69

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 69

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

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

Gly Trp Ile Thr 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 Val 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 Asp Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 70

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 70

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 Val 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 Arg Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

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

<210> 71

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 71

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 Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
100 105 110

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

<210> 72

<211> 87

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 72

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
85

<210> 73

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 73

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

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

Gly Trp Leu His Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg 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 Arg Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 74

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 74

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

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

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

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

Ser 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 Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 75

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 75

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 Val Ser Gly Gly Ile Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn His Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gln Gly Ile Ala Ala Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 76

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 76

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 77

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 77

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

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

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

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

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

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

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

Ser

<210> 78

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 78

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

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

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

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

Ser 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 Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 79

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 79

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
100 105 110

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

<210> 80

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 80

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 Arg Ser Asn Trp Pro Thr
85 90 95

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

<210> 81

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 81

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 Thr Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Tyr Asp Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
100 105 110

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

<210> 82

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 82

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 Arg Ser Asn Trp Pro Thr
85 90 95

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

<210> 83

<211> 121

ES 2 933 603 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 83

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Ala 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 Asp Ser Ser Gly Trp Ser Arg Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 84

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 84

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 85
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 85
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Glu Pro Gly Ser
 1 5 10 15

 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr
 20 25 30

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

 Gly Gly Ile Ile Pro Leu Phe Gly Ile Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

 Ala Arg Lys Tyr Ser Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
 100 105 110

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

<210> 86
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 86
 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

ES 2 933 603 T3

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 Arg Ser Asn Trp Pro Thr
85 90 95

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

<210> 87

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 87

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly Arg Phe Arg Tyr Phe Asp Trp Phe Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 88

ES 2 933 603 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 89

<211> 141

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 89

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Leu Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Ile Thr
35 40 45

Asn Tyr His Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Val Ile Thr Ser Ser Gly Ile Gly Ser Ser Ser Thr Thr
65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser
85 90 95

Thr Thr Val Asn Leu Arg Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Tyr Phe Thr Asn Thr Tyr Tyr Ala Leu
115 120 125

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 90

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 90
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

 Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser
 20 25 30

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

 Gln Ser Ile Ser Val Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 50 55 60

 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val
 65 70 75 80

 Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Arg Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr
 85 90 95

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

Ser Ala Gly Ser
115

<210> 91
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 91
 Ser Pro Ser Tyr Val Tyr His Gln Phe
 1 5
 <210> 92
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 92
 Thr Pro His Pro Ala Arg Ile Gly Leu
 1 5
 <210> 93
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=»Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"
 <400> 93

Thr Pro His Ala Arg Ile Gly Leu
 1 5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende al menos un anticuerpo anti-PD-1 y/o anti-PD-L1 o una parte funcional del mismo capaz de unirse al mismo antígeno o epítipo para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente, en el que el al menos un anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 se administra el mismo día que una fracción de la radioterapia fraccionada o hasta o incluidos 4 días después, en el que la dosis total de radioterapia fraccionada es de aproximadamente 11 Gy o menor.
- 10 2. La composición para su uso de la reivindicación 1, en la que la dosis total de radioterapia fraccionada es de aproximadamente 10 Gy o menor.
3. La composición para su uso de la reivindicación 2, en la que la radioterapia fraccionada comprende desde 2 hasta 7 fracciones.
- 15 4. La composición para su uso de la reivindicación 2, en la que la radioterapia fraccionada comprende 5 fracciones.
5. La composición para su uso de la reivindicación 4, en la que las fracciones de radioterapia se administran en días secuenciales.
- 20 6. La composición para su uso de la reivindicación 5, en la que las fracciones de radioterapia se administran el día 1, día 2, día 3, día 4 y día 5.
- 25 7. La composición para su uso de la reivindicación 1, en la que la radioterapia fraccionada comprende aproximadamente 10 Gy en 5 fracciones.
8. La composición para su uso de la reivindicación 1, en la que el al menos un anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 se administra el día 1 de la radioterapia fraccionada.
- 30 9. La composición para su uso de la reivindicación 1, en la que el al menos un anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 se administra el día 5 de la radioterapia fraccionada.
10. La composición para su uso de la reivindicación 1, en la que el al menos un anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 se administra múltiples veces.
- 35 11. La composición para su uso de la reivindicación 10, en la que el al menos un anticuerpo frente a PD-1 y/o PD-L1 se administra 3 veces a la semana.
- 40 12. La composición para su uso de la reivindicación 11, en la que el anticuerpo anti-PD-L1 es durvalumab (MEDI-4736) o una parte funcional del mismo capaz de unirse a un antígeno o epítipo.
13. La composición para su uso de la reivindicación 11 o 12, en la que el anticuerpo anti-PD-1 y/o anti-PD-L1, o parte funcional del mismo capaz de unirse a un antígeno o epítipo es embrolizumab, nivolumab (BMS-936558) o atezolizumab (MPDL3280A).
- 45 14. La composición para su uso de la reivindicación 1, en la que el cancer es melanoma, cáncer colorrectal o cáncer de mama.
15. La composición de la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento del cáncer en el que se realiza más de un ciclo de tratamiento.
- 50 16. La composición de la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento del cáncer en el que se realizan desde 2-8 ciclos de tratamiento.
- 55 17. La composición de la reivindicación 16, para su uso en el tratamiento del cáncer en el que los ciclos de tratamiento son semanales o cada dos semanas.

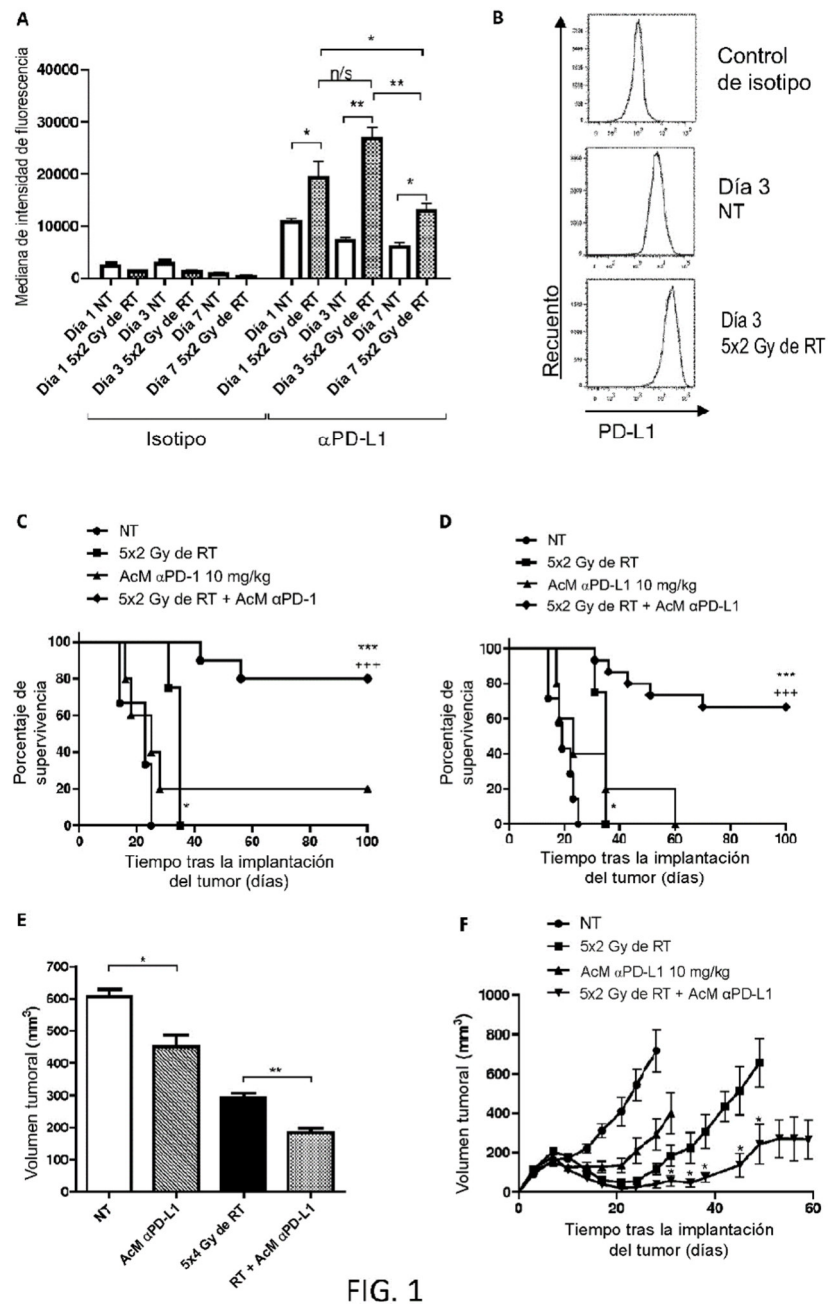


FIG. 1



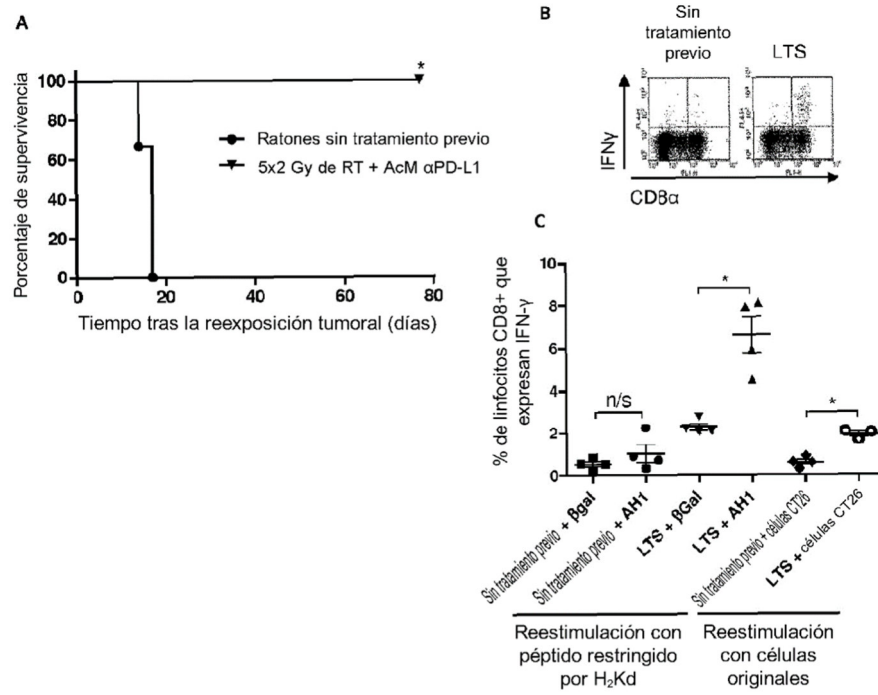


FIG. 3

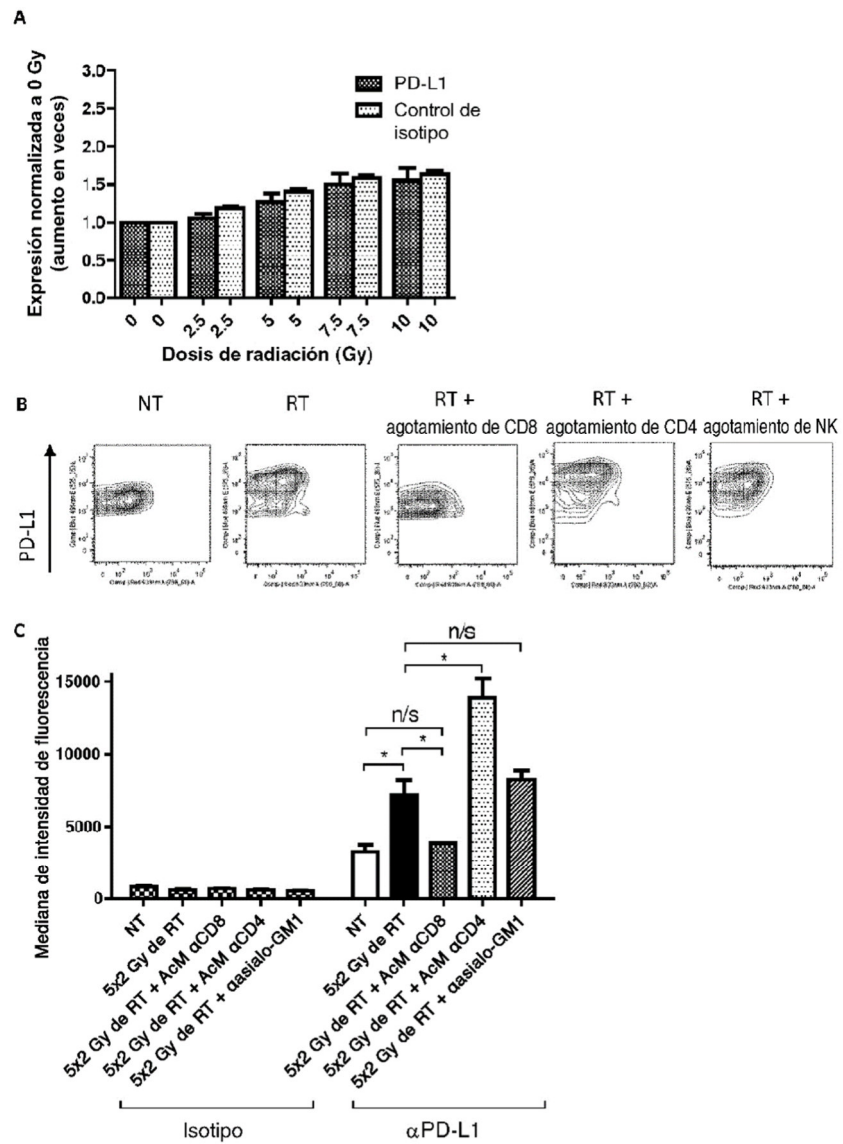


FIG. 4

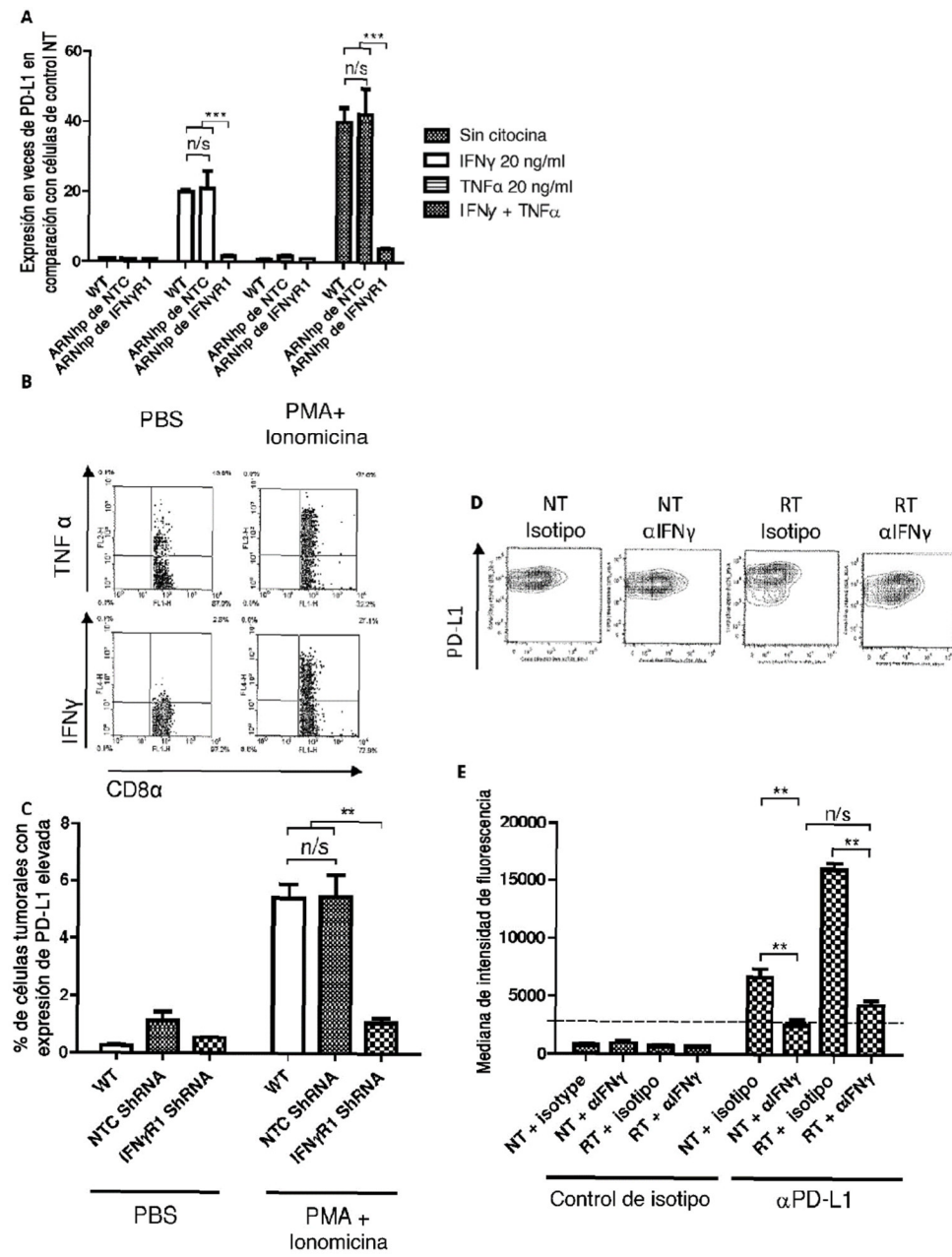


FIG. 5

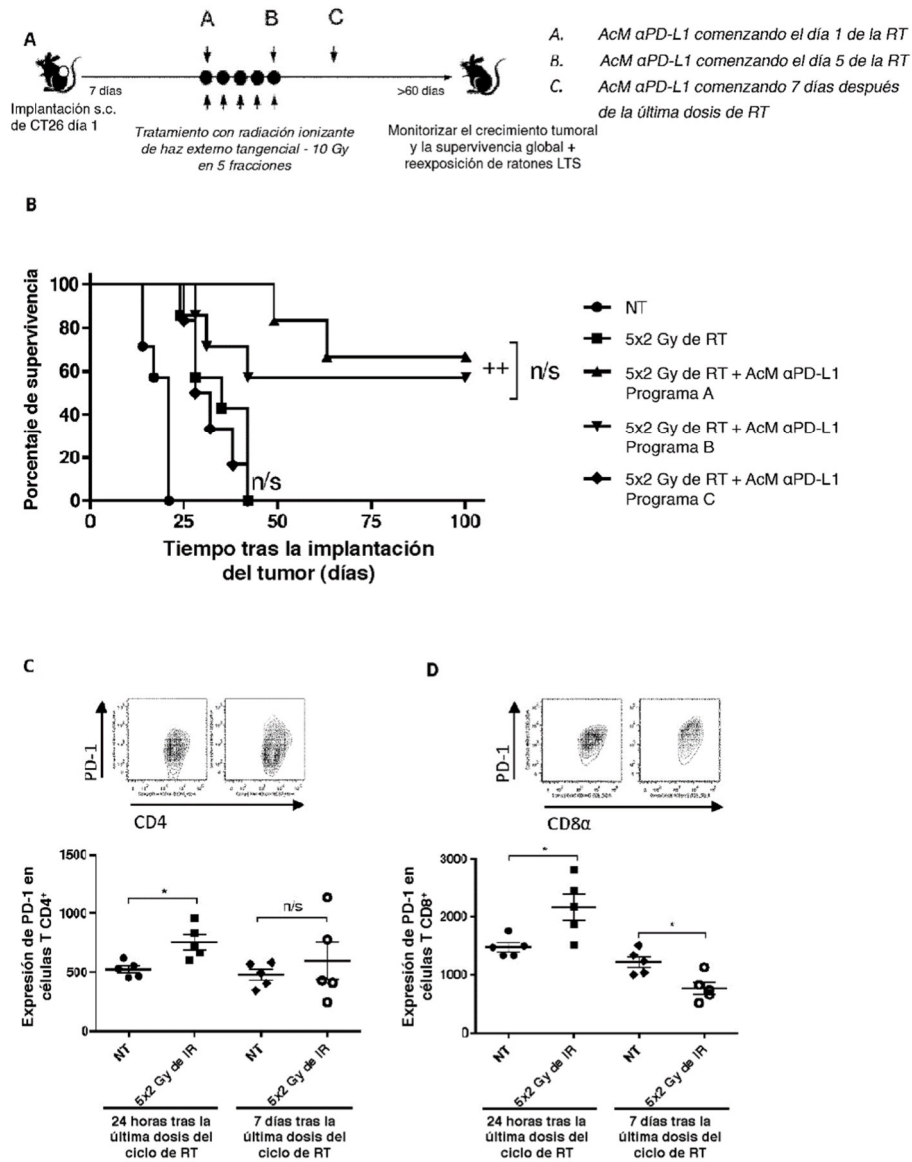


FIG. 6

Suplemento

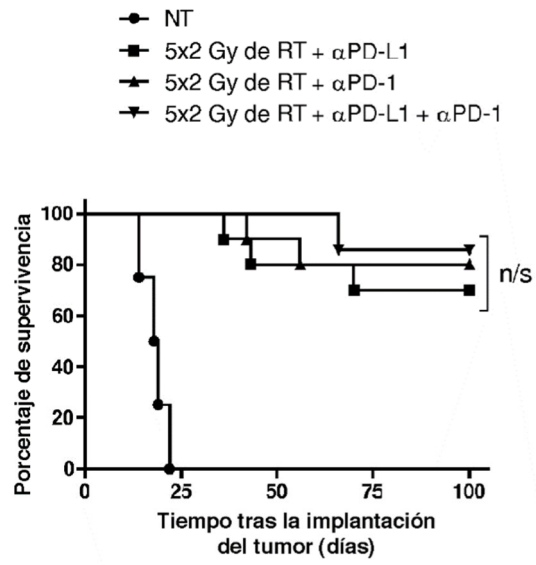


FIG. 7

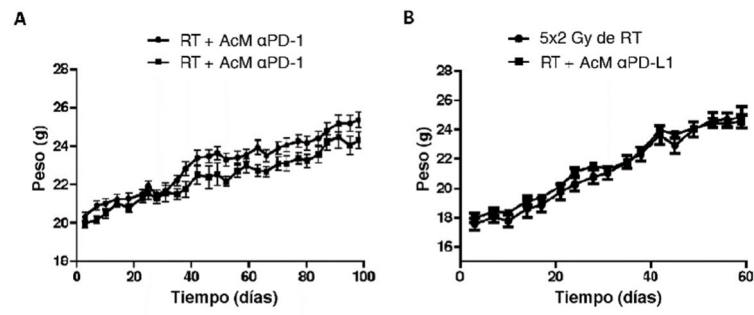


FIG. 8

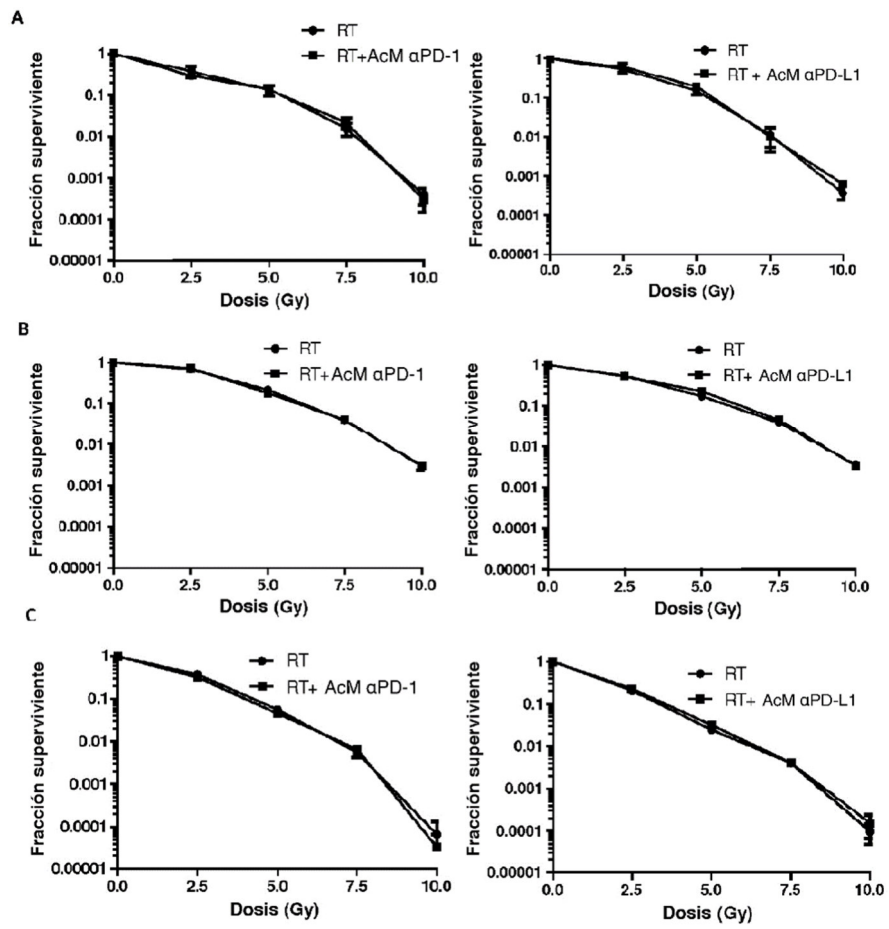


FIG. 9

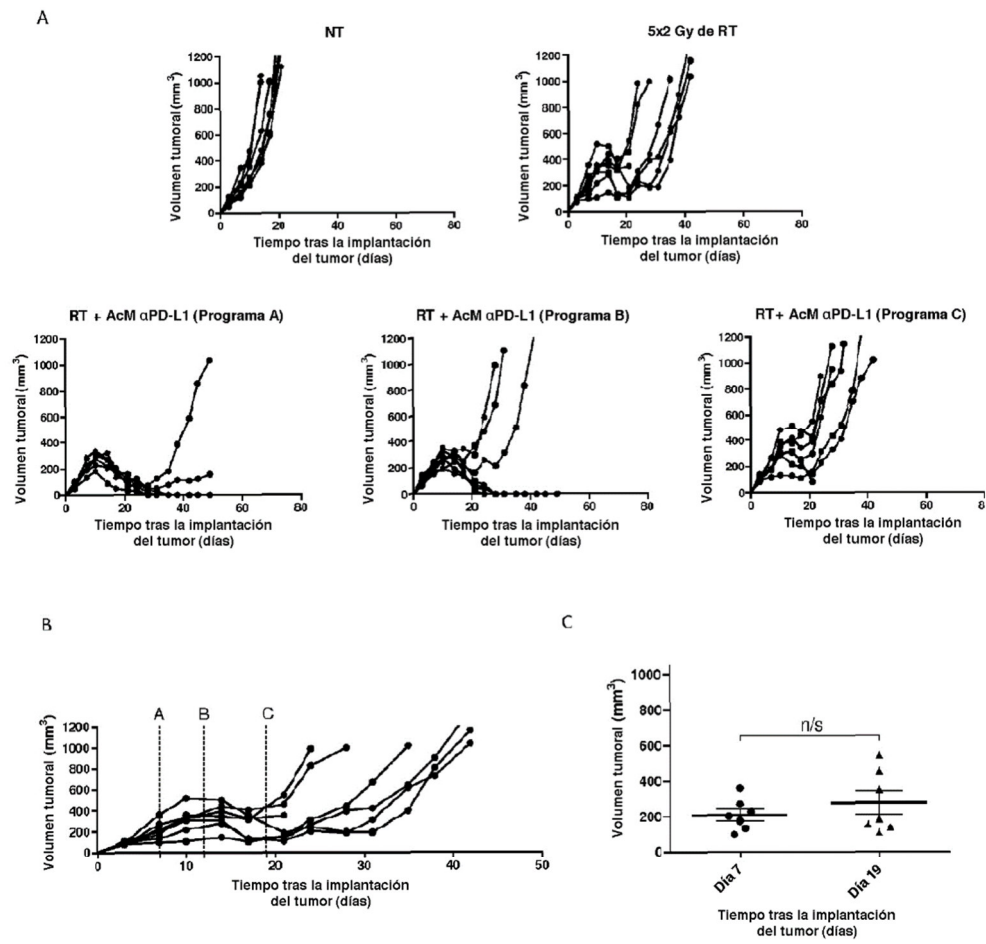


FIG. 10

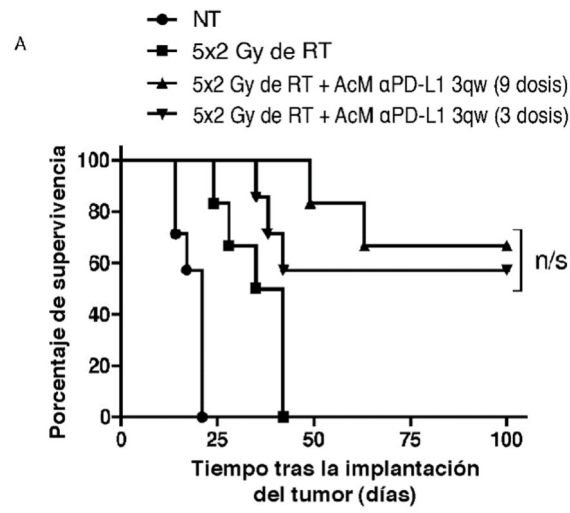


FIG. 11