

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 960 493**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

C07K 14/005 (2006.01)

A61K 47/68 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2019 PCT/US2019/037179**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2019 WO19241628**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2019 E 19739769 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023 EP 3806884**

54 Título: **Motivo de interacción amiloide general (GAIM)**

30 Prioridad:

15.06.2018 US 201862685757 P

23.10.2018 US 201862749499 P

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

05.03.2024

73 Titular/es:

AMYL THERAPEUTICS (100.0%)

Rue del Rodge Cinse 98

4102 Seraing, BE

72 Inventor/es:

KRISHNAN, RAJARAMAN;

ASP, EVA;

PROSCHITSKY, MING y

FISHER, RICHARD

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 960 493 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

Motivo de interacción amiloide general (GAIM)

5 Esta solicitud reivindica la prioridad respecto la solicitud provisional estadounidense n.º 62/685.757, presentada el 15 de junio de 2018, y la solicitud provisional estadounidense n.º 62/749.499, presentada el 23 de octubre de 2018.

10 La invención se refiere a polipéptidos que comprenden una variante del motivo de interacción amiloide general (GAIM) de la proteína del gen 3 del bacteriófago filamentoso ("g3p", también conocida como "p3" o "pIII") de manera que los polipéptidos están parcial o totalmente desinmunizados y demuestran potencia superior, estabilidad estructural superior y mayor especificidad de unión a proteínas amiloides con relación a la técnica anterior. Se abarcan constructos y moléculas de ácido nucleico que codifican para tales polipéptidos, células huésped transformadas con tales moléculas de ácido nucleico y métodos para fabricar tales polipéptidos de manera recombinante. Adicionalmente, la invención se refiere a composiciones de diagnóstico y farmacéuticas que comprenden los polipéptidos dados a conocer en el presente documento, al uso de composiciones de diagnóstico para detectar agregados amiloides y/o diagnosticar una enfermedad asociada con proteína mal plegada y/o agregada, y al uso terapéutico y/o profiláctico de composiciones farmacéuticas para disminuir la carga de amiloide, prevenir la agregación, desagregar el amiloide o tratar o prevenir de otro modo una enfermedad asociada con proteína amiloide mal plegada y/o agregada, tal como enfermedades amiloides sistémicas y periféricas, enfermedades neurodegenerativas que incluyen tauopatías neurodegenerativas y encefalopatías espongiiformes transmisibles (enfermedades asociadas a priones). Los polipéptidos de la invención incluyen proteínas de fusión y porciones de unión a amiloide de las mismas.

25 El bacteriófago g3p se une directamente a fibras amiloides, y la desagregación de amiloide mediada por bacteriófago (por ejemplo, remodelación) depende de esta etapa de unión inicial. Véase, por ejemplo, el documento WO 2013/082114 A1. Los inventores identificaron previamente una secuencia mínima de g3p requerida para la unión a amiloide, la desagregación de amiloide y/o la prevención de la formación de agregados de amiloide. Id. Esta secuencia mínima está abarcada por el motivo de interacción amiloide general (GAIM), que comprende los dominios N1 y N2 de g3p, y conduce a la generación de polipéptidos de g3p (incluidos mutantes, fragmentos, proteínas de fusión o composiciones farmacéuticas de los mismos) que son capaces de unirse a la proteína amiloide y/o desagregar proteínas amiloides. Véanse Id.; documento WO 2014/055515 A1. Los polipéptidos de g3p divulgados en los documentos WO 2013/082114 A1 y WO 2014/055515 A1 son eficaces para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con proteínas amiloides mal plegadas y/o agregadas. Id. Sin embargo, estos polipéptidos de g3p también comprenden epítomos de células T humanas que pueden provocar una respuesta inmune no deseada en los pacientes. Por tanto, se desarrollaron polipéptidos de g3p parcialmente desinmunizados, que comprenden mutaciones que eliminan hasta cuatro de los cinco epítomos de células T presentes en g3p nativo. Véase el documento WO 2014/193935 A1.

40 Adicionalmente, la producción recombinante en células animales de polipéptidos de g3p que se unen al amiloide, y que son útiles para la detección, el diagnóstico, la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con el amiloide, estaba limitada por la presencia de un posible sitio de N-glicosilación. Por tanto, se generaron polipéptidos de g3p mejorados, incluidos polipéptidos de g3p parcialmente desinmunizados, en los que el sitio potencial de N-glicosilación se eliminó mediante una o más mutaciones. Véase el documento WO 2016/090022 A8.

45 A pesar de estos avances, sigue existiendo la necesidad en la técnica de polipéptidos de g3p que sean más estables, potentes y específicos, así como también completamente o casi completamente desinmunizados.

50 La generación de polipéptidos con estos conjuntos de cualidades terapéuticas ha planteado hasta ahora un desafío significativo, al menos en parte debido a ciertas relaciones inversas en los polipéptidos de g3p: En primer lugar, los intentos anteriores de eliminar el epítomo 2 de células T, que se requiere para la desinmunización completa de un polipéptido de g3p, han dado como resultado constantemente una capacidad de unión a amiloide reducida. En segundo lugar, los intentos anteriores de aumentar la estabilidad de los dominios N1-N2 de GAIM también han provocado constantemente una actividad de unión a amiloide reducida. Por ejemplo, una variante de GAIM super estabilizada, PB113, muestra una escasa capacidad de unión a amiloide. En tercer lugar, la inestabilidad del dominio N2 genera interacciones promiscuas con sustratos distintos de amiloide como proteínas solubles, estructuras de glóbulos fundidos pegajosos y polímeros fibrilares distintos de amiloide, tales como colágeno y elastina. Por lo tanto, la desestabilización de N2 para aumentar la actividad de unión a amiloide sacrifica la especificidad, mientras que la estabilización de N2 para evitar la unión inespecífica sacrifica la unión a amiloide. De manera sorprendente, las tres relaciones inversas se superaron generando proteínas de fusión que comprendían variantes de GAIM y fusiones de las mismas en una conformación "abierta y estabilizada."

60 A diferencia de la técnica anterior, los polipéptidos abiertos y estabilizados descritos en el presente documento demuestran potentes actividades de unión a amiloide y remodelación a través de una amplia gama de amiloides mientras mantienen la estabilidad proteica y la especificidad de unión. Por lo tanto, en algunos aspectos, la presente invención se refiere a variantes abiertas y estabilizadas de GAIM (GAIM), a proteínas de fusión GAIM-inmunoglobulina (GAIM-Ig) o a composiciones farmacéuticas de las mismas, que están al menos parcialmente desinmunizadas y tienen

actividad de unión a amiloide, especificidad de unión a amiloide y actividad de remodelación de amiloide superiores. En algunos aspectos, estas variantes de GAIM abiertas y estabilizadas, proteínas de fusión GAIM-Ig o composiciones farmacéuticas de las mismas se desinmunizan completamente sin sacrificar la unión a amiloide potente y específica y sin sacrificar la estabilidad estructural. Las variantes de GAIM abiertas y estabilizadas y las fusiones GAIM-Ig descritas en el presente documento son capaces de acoplarse a y eliminar amiloides en cerebro y órganos periféricos y constituyen un nuevo conjunto de polipéptidos con capacidad superior para detectar, diagnosticar, prevenir, retrasar la aparición y/o tratar enfermedades asociadas con proteína amiloide mal plegada y/o agregada.

Objetivos y ventajas adicionales de la presente invención se exponen en parte en la descripción siguiente, y resultarán obvios a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la puesta en práctica de la invención. Los objetivos y ventajas de la invención se realizarán y alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones señaladas particularmente en las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada que sigue son únicamente a modo de ejemplo y explicativas y no son restrictivas de la invención según se reivindica.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1A es una representación gráfica de la estructura terciaria de los dominios N1 y N2 de GAIM (mostrados usando la estructura 2G3P de PDB). Las cadenas β sometidas a mutagénesis dirigida a sitio se muestran en gris oscuro. Las flechas indican la ubicación de residuos polares en N1 y residuos hidrófobos en N2. La figura 1B es una representación gráfica de una fusión GAIM-Ig de la invención. La figura 1C es una representación gráfica de un dímero de GAIM.

La figura 2 representa resultados de estudios de intercambio de hidrógeno/deuterio (H/D) que muestran las secuencias de interacción con GAIM en fA β 42.

La figura 3A compara porciones correspondientes de la secuencia de aminoácidos de la porción N1 de g3p del fago fd (SEQ ID NO: 1) y la porción N1 correspondiente de g3p del fago IF1 (SEQ ID NO: 2). El recuadro abierto representa, en la parte superior, los aminoácidos 23-28 (DDKTLD; SEQ ID NO: 3) de PB106 y el armazón de GAIM PB120 (derivado de PB106) y, en la parte inferior, la sustitución de EGDS (SEQ ID NO: 4) presente en las fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas de la invención (EGDS = SEQ ID NO: 4). La figura 3B es una representación gráfica de la estructura terciaria de los dominios N1 y N2 de GAIM (mostrados usando la estructura 2G3P de PDB). El recuadro abierto en la figura 3B muestra la ubicación de SEQ ID NO: 3 en fd g3p. La figura 3C es una representación gráfica de tres bucles de plegado lento (también denominados "giros") implicados en la estabilización del dominio N2. T1 = Giro 1 (FQNN; SEQ ID NO: 5); T2 = Giro 2 (RQGA; SEQ ID NO: 6); T3 = Giro 3 (QGTDPVK; SEQ ID NO: 7). Tal como se demuestra más adelante, la eliminación de uno o más de T1, T2 o T3 mediante mutagénesis estabiliza el dominio N2. La figura 3D representa cambios en la unión y estabilidad basados en sustituciones de aminoácidos seleccionados de T50.

Las figuras 4A y 4B muestran datos representativos de experimentos de fusión térmica de una fusión GAIM-Ig en comparación con un dímero o monómero de GAIM. La fusión térmica se monitorizó mediante la unión de SYPRO® Orange. La primera transición, Tm1, se calculó mediante ajuste no lineal a partir de intensidades de fluorescencia normalizada.

Las figuras 5A y 5B representan espectros de emisión de fluorescencia de GAIM a 0 M de clorhidrato de guanidina (GuHCl) (líneas discontinuas), 2 M de GuHCl (líneas continuas) y 5 M de GuHCl (líneas de puntos) con excitación a 295 nm (figura 5A) y 280 nm (figura 5B). La figura 5C representa el despliegue en equilibrio de dímero de GAIM por GuHCl. La figura 5C muestra dos transiciones, la primera entre 1 M y 2 M de GuHCl y la segunda entre 2 M y 4 M de GuHCl. Las intensidades de fluorescencia relativa a 340 nm (excitación a 280 nm) se representaron gráficamente a diversas concentraciones de GuHCl. La figura 5D representa el despliegue del dominio N2 a 1,5 M de GuHCl. La figura 5E representa el despliegue del dominio N1 a 2,6 M de GuHCl.

Las figuras 6A y 6B representan el mapeo de residuos de GAIM que modulan la unión a amiloide. La figura 6A es una gráfica de dispersión que muestra la potencia de unión a fibra de A β 42 de variantes de GAIM que se correlacionan con Tm1 (coeficiente de correlación de Spearman = 0,703, p < 0,0001). La figura 6B es una gráfica de dispersión que muestra la potencia de unión a fibra de ftau de variantes de GAIM que se correlacionan con Tm1 (coeficiente de correlación de Spearman = 0,878, p < 0,0001). Las variantes con escasa unión a ftau se presentan como CE₅₀ = 1000 nM debido a la inexactitud en el ajuste de la curva para variantes que no alcanzan la saturación en el ELISA. Tanto para la figura 6A como para la figura 6B, el armazón PB120 de GAIM está representado por un triángulo gris y las variantes están representadas por círculos. Una disminución en Tm1 indica una conformación más abierta de GAIM, lo que da como resultado un aumento de la unión, mientras que las variantes estabilizadas con Tm1 más alta tienden a perder actividad de unión.

Las figuras 7A y 7B muestran la unión a amiloide para proteínas de fusión GAIM-Ig seleccionadas. La figura 7A

5 compara la unión a amiloide para el armazón de GAIM (círculo cerrado) y variantes estabilizadas del mismo. **FQNN**, **VNGV** y **QGGK** son SEQ ID NO: 8-10, respectivamente. La figura 7B muestra la unión superior de proteínas de fusión GAIM-Ig abiertas y estabilizadas (pero no super estabilizadas). Polipéptidos abiertos y estabilizados (distintos del polipéptido super estabilizado PB113, que se muestra en el extremo derecho) se indican dentro del recuadro abierto.

10 Las figuras 8A-8D muestran la unión de una fusión GAIM-Ig abierta y estabilizada representativa (círculos) a varias fibras de A β , en comparación con la unión del armazón de control a esas fibras de A β (recuadros). La figura 8A muestra la unión a fibras de A β 3-42-Pyro; la figura 8B muestra la unión a fibras de A β 1-42 E22Q; la figura 8C muestra la unión a fibras de A β 11-42; la figura 8D muestra la unión a fibras de A β 11-42-Pyro. Los agregados utilizados para estos experimentos muestran morfología muy diversa que va desde fibras largas no ramificadas (fibras de A β 1-42 E22Q) hasta confórmers altamente en zigzag (fibras de A β 3-42-Pyro). Pyro = piro-glutamato.

15 La figura 9 muestra el efecto de mutaciones estabilizadoras de N2 sobre la unión inespecífica a colágeno. **FQNN** = SEQ ID NO: 8, **VNGV** = SEQ ID NO: 9; **QGGK** = SEQ ID NO: 10.

20 Las figuras 10A-10D abordan las eficiencias de remodelación de diferentes proteínas de fusión GAIM-Ig incubadas con fibras de A β 42. La figura 10A muestra además una comparación con la remodelación efectuada por 6E10 MAbs. Círculos = media; Barras = desviación estándar. La figura 10B demuestra adicionalmente la correlación entre la unión a A β 42 y la remodelación por diversas proteínas de fusión GAIM-Ig. Las fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas están representadas por triángulos invertidos de color gris oscuro. El armazón de GAIM está representado por un triángulo gris claro con la punta derecha hacia arriba. Los círculos representan otras fusiones GAIM-Ig sometidas a prueba. La figura 10C compara la eficiencia de remodelación de un polipéptido abierto y estabilizado representativo (círculos) frente a la eficiencia de remodelación del armazón de GAIM (triángulos) o fibra sola (cuadrados). Barras = desviación estándar. Se demostró mayor eficiencia de remodelación mediante una mayor disolución de fibras en urea (por ejemplo, menor fluorescencia de ThT). La figura 10D muestra imágenes de microscopía electrónica de transmisión (TEM) que muestran fibras de A β 42 antes (izquierda) y después (derecha) de la incubación con 0,8 μ M de PB108 a 37 °C durante seis días.

30 Las figuras 11A-11C abordan las eficiencias de remodelación de diferentes proteínas de fusión GAIM-Ig incubadas con fibras de tau. La figura 11A compara las eficiencias de remodelación de la proteína de fusión GAIM-Ig abierta y estabilizada representativa PB108 y la proteína de fusión súper estabilizada PB113. La remodelación está indicada por la presencia de monómeros y dímeros de tauKL (panel central) en agregados tratados. La figura 11B compara las eficiencias de remodelación de dos proteínas de fusión GAIM-Ig abiertas y estabilizadas representativas y el armazón de GAIM, a diferentes concentraciones de proteína de fusión. Las barras de error representan la desviación estándar de tres experimentos independientes. La figura 11C presenta imágenes de TEM que muestran fibras de tauKL antes (izquierda) y después (derecha) de la incubación con 100 nM de PB108 a 37 °C durante tres días.

40 Las figuras 12A-12D representan la inhibición del ensamblaje de amiloide por proteínas de fusión GAIM-Ig de la invención. Las barras de error representan la desviación estándar de tres o más experimentos independientes. La figura 12A muestra la inhibición dependiente de la concentración del ensamblaje de fibras de A β 42. PB120 (armazón de control) está representada por círculos, PB108 por cuadrados y PB116 por triángulos. La figura 12B compara la inhibición del ensamblaje de fibras de A β 42 en la fusión de GAIM a 250 nM. La figura 12C muestra la inhibición dependiente de la concentración del ensamblaje de fibras de tauKL. PB120 (armazón de control) está representada por círculos, PB108 por cuadrados y PB116 por triángulos. La figura 12D compara la inhibición del ensamblaje de fibras de tauKL en fusión de GAIM a 250 nM.

Breve descripción de las secuencias

50 SEQ ID NO: 1 = **AETVESCLAKPHTENSFTNVWKDDKTLDRYAN**

SEQ ID NO: 2 = **ATTDAECLSKPAFDGTLNWWKEGDSRYAN**

55 SEQ ID NO: 3 = **DDKTLD**; SEQ ID NO: 4 = **EGDS**

SEQ ID NO: 5 = **FQNN**; SEQ ID NO: 6 = **RQGA**; SEQ ID NO: 7 = **QGTDPVK**; SEQ ID NO: 8 = **FQGN**;
SEQ ID NO: 9 = **VNGV**; SEQ ID NO: 10 = **QGGK**

60 SEQ ID NO: 11 =

MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKDDKTLDRYANYEGCLWNAGGVVCTGDET
QCYGTWWPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTYI
NPLDGTYPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRNRQGALTVYTGTF
TQGTDPVKTYYYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQQGQ
SSDLPQPPANAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGS
GARSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 12 =

MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKDDKTLDRYANYEGCLWNAGGVVCTGDE
TQCYGTWWPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTYI
NPLDGTYPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRNRQGALTVYTGTF
TQGTDPVKTYYYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQQGQ
SSDLPQPPANAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGS

G

5

SEQ ID NO: 13 =

MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKDDKTLDRYANYEGCLWNAGGVVCTGDET
QCYGHHWPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTYI
NPLDGTYPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRNRQGALTVYTGTG
TQGTDPVKTYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGG
SSDLPQPPANAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGS
GARSDKTHTCPPELLEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 14 =

5 MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKDDKTLDRYANYEGCLWNAGGVVCTGDE
TQCYGHHWPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTY
INPLDGTYPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRNRQGALTVYTGTG
TQGTDPVKTYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGG
SSDLPQPPANAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGS

G

SEQ ID NO: 15 =

MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKEGDSRYANYEGCLWNAGGVVCTGDETQ
CYGHWVPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTYIN
PLDGTYPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRNRQGALTVYTGFT
QGTDPVKTYYYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGQS
SDLPQPPANAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSG
ARSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 16 =

5 MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKEGDSRYANYEGCLWNAGGVVCTGDETQ
CYGHWVPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTYIN
PLDGTYPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRNRQGALTVYTGFT
QGTDPVKTYYYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGQS
SDLPQPPANAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSG

SEQ ID NO: 17 =

MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKEGDSRYANYEGCLWNAGGVVCTGDEHQ
CYGTWWPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTYINP
LDGTYPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRVNGVLTVYTGTFTQ
GTDPVKTYYYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGQSS
DLPQPPANAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSG

SEQ ID NO: 25 =

MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKEGDSRYANYEGCLWNAGGVVCTGDEHQ
CYGTWWPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTYINP
LDGTYPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQGNRFRNRQGALTVYTGTFTQ
GTDPVKTYYYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGQSS
5 DLPQPPANAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSG

SEQ ID NO: 26 =

MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKEGDSRYANYEGCLWAAGGVVCTGDEHQ
CYGTWWPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTYINP
LDGTYPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQGNRFRNRQGALTVYTGTFTQ
GTDPVKTYYYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGQSS
10 DLPQPPANAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSG

SEQ ID NO: 27 = GGGGS; SEQ ID NO: 28 = GGGS

SEQ ID NO: 29 =

MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKEGDSRYANYEGCLWNAGGVVCTGDETQCY
GHWPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTYINPLDG
TYPPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQGNRFRNRQGALTVYTGFTQGTDPV
KTTYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQQSSDLPQPPA
NAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGARS DKHTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK

SEQ ID NO: 30 =

MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKEGDSRYANYEGCLWNAGGVVCTGDETQCY
GHWPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTYINPLDG
TYPPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRNVNGVLT VYTGFTQGTDPV
KTTYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQQSSDLPQPPA
NAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGARS DKHTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK

5

SEQ ID NO: 31 =

MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKEGDSRYANYEGCLWNAGGVVCTGDETQCY
GHWPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTYINPLDG

TYPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQGNRFRARQGALTVYTGFTQGTDPV
KTYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGQSSDLPQPPA
NAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGARS DKHTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK

SEQ ID NO: 32 =

MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKEGDSRYANYEGCLWNAGGVVCTGDETQCY
GHWPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTYINPLDG
TYPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRVNGVLTVYTGFTQGTDPV
KTYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGQSSDLPQPPA
NAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGARS DKHTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK

5

SEQ ID NO: 33 =

MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKEGDSRYANYEGCLWNAGGVVCTGDEHQCY
GTWPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTYINPLDG
TYPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQGNRFRARQGALTVYTGFTQGTDPV
KTYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGQSSDLPQPPA
NAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGARS DKHTHTCP

PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK

SEQ ID NO: 34 =

MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKEGDSRYANYEGCLWNAGGVVCTGDEHQCY
GTWVPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTYINPLDG
TYPPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRAVNGVLTVYTGTFTQGTDPV
KTTYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQQQSSDLPQPPA
NAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGARS DKHTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
5 GK

SEQ ID NO: 35 =

MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKEGDSRYANYEGCLWNAGGVVCTGDEHQCY
GTWVPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTYINPLDG
TYPPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQGNRFRNRQGALTVYTGTFTQGTDPV
KTTYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQQQSSDLPQPPA
NAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGARS DKHTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY

KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP

GK

SEQ ID NO: 36 =

MAETVESCLAKPHTENSFTNVWKEGDSRYANYEGCLWAAGGVVCTGDEHQCY

GTWWPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSKPPEYGDTPIPGYTYINPLDG

TYPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQGNRFRNRQGALTVYTGFTQGTDPV

KTYQYTPVSSRAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGQSSDLPQPPA

NAGGESGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGARSDKTHTCP

PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV

EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS

KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY

KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP

5 GK

SEQ ID NO: 37 =

ATGGCCGAAACCGTGGAATCATGTCTGGCGAAGCCCCATACCGAGAACTCCT
TCACCAACGTCTGGAAAGAGGGCGACAGCCGCTACGCCAACTACGAGGGCT
GCCTGTGGAACGCCGGTGGAGTGGTCGTCTGCACCGGGGATGAGACTCAGT
GCTACGGACACTGGGTGCCTATCGGACTGGCCATTCCCGAGAACGAGGGGG
GTGGTAGCGAAGGCGGCGGATCGGAAGGCGGAGGATCTGAGGGAGGGGGA
ACCAAGCCTCCGGAATACGGCGACACTCCGATCCCCGGGTATACGTACATCA
ATCCGCTGGACGGGACCTACCCGCCTGGAAGTGGAGCAGAACCCGGCCAACC
CAAACCCTAGCCTCGAGGAATCCCAGCCGTTGAACACCTTCATGTTCCAAGG
GAACCGCTTCAGGAACAGACAGGGAGCGCTGACCGTGTACACTGGCACCTTC
ACACAAGGCACCGACCCCGTCAAGACCTACTACCAGTACACTCCTGTGTCCTC
GCGGGCTATGTACGATGCGTACTGGAATGGGAAGTTTCGGGACTGCGCTTTC
CACTCCGGCTTCAACGAGGATCCATTCTGTGCGAATATCAGGGCCAGAGCT
CCGACCTCCCCCAACCCCTGCAAACGCCGGCGGAGAATCCGGAGGGGGAT
CAGGAGGCGGAAGCGAAGGGGGTGGATCCGAAGGAGGCGGATCCGAGGGT
GGAGGCTCCGAAGGGGGAGGCTCTGGTGGTGGCTCCGGATCGGGA

SEQ ID NO: 38 =

ATGGCCGAAACCGTGGAATCATGTCTGGCGAAGCCCCATACCGAGAACTCCT
TCACCAACGTCTGGAAAGAGGGCGACAGCCGCTACGCCAACTACGAGGGCT
GCCTGTGGAACGCCGGTGGAGTGGTCGTCTGCACCGGGGATGAGACTCAGT
GCTACGGACACTGGGTGCCTATCGGACTGGCCATTCCCGAGAACGAGGGGG
GTGGTAGCGAAGGCGGCGGATCGGAAGGCGGAGGATCTGAGGGAGGGGGA
ACCAAGCCTCCGGAATACGGCGACACTCCGATCCCCGGGTATACGTACATCA
ATCCGCTGGACGGGACCTACCCGCCTGGAAGTGAACACCTTCATGTTCCAAAAC
CAACCCTAGCCTCGAGGAATCCCAGCCGTTGAACACCTTCATGTTCCAAAAC
AACCGCTTCAGGAACGTGAACGGAGTGCTGACCGTGTACACTGGCACCTTCA
CACAAGGCACCGACCCCGTCAAGACCTACTACCAGTACACTCCTGTGTCCTC
GCGGGCTATGTACGATGCGTACTGGAATGGGAAGTTTCGGGACTGCGCTTTC
CACTCCGGCTTCAACGAGGATCCATTCGTGTGCGAATATCAGGGCCAGAGCT
CCGACCTCCCCCAACCCCTGCAAACGCCGGCGGAGAATCCGGAGGGGGAT
CAGGAGGCGGAAGCGAAGGGGGTGGATCCGAAGGAGGCGGATCCGAGGGT
GGAGGCTCCGAAGGGGGAGGCTCTGGTGGTGGCTCCGGATCGGGA

SEQ ID NO: 39 =

ATGGCCGAAACCGTGGAATCATGTCTGGCGAAGCCCCATACCGAGAACTCCT
TCACCAACGTCTGGAAAGAGGGCGACAGCCGCTACGCCAACTACGAGGGCT
GCCTGTGGAACGCCGGTGGAGTGGTCGTCTGCACCGGGGATGAGACTCAGT
GCTACGGACACTGGGTGCCTATCGGACTGGCCATTCCCGAGAACGAGGGGG

5

GTGGTAGCGAAGGCGGCGGATCGGAAGGCGGAGGATCTGAGGGAGGGGGA
ACCAAGCCTCCGGAATACGGCGACACTCCGATCCCCGGGTATACGTACATCA
ATCCGCTGGACGGGACCTACCCGCCTGGAAGTGGAGCAGAACCCGGCCAACC
CAAACCCTAGCCTCGAGGAATCCCAGCCGTTGAACACCTTCATGTTCCAAGG
GAACCGCTTCAGGGCTAGACAGGGAGCGCTGACCGTGTACACTGGCACCTTC
ACACAAGGCACCGACCCCGTCAAGACCTACTACCAGTACACTCCTGTGTCCTC
GCGGGCTATGTACGATGCGTACTGGAATGGGAAGTTTCGGGACTGCGCTTTC
CACTCCGGCTTCAACGAGGATCCATTCGTGTGCGAATATCAGGGCCAGAGCT
CCGACCTCCCCCAACCCCTGCAAACGCCGGCGGAGAATCCGGAGGGGGAT
CAGGAGGCGGAAGCGAAGGGGGTGGATCCGAAGGAGGCGGATCCGAGGGT
GGAGGCTCCGAAGGGGGAGGCTCTGGTGGTGGCTCCGGATCGGGA

SEQ ID NO: 40 =

ATGGCCGAAACCGTGGAATCATGTCTGGCGAAGCCCCATAACCGAGAACTCCT
TCACCAACGTCTGGAAAGAGGGCGACAGCCGCTACGCCAACTACGAGGGCT
GCCTGTGGAACGCCGGTGGAGTGGTCGTCTGCACCGGGGATGAGACTCAGT
GCTACGGACACTGGGTGCCTATCGGACTGGCCATTCCCGAGAACGAGGGGG
GTGGTAGCGAAGGCGGCGGATCGGAAGGCGGAGGATCTGAGGGAGGGGGA
ACCAAGCCTCCGGAATACGGCGACACTCCGATCCCCGGGTATACGTACATCA
ATCCGCTGGACGGGACCTACCCGCCTGGAACTGAGCAGAACCCGGCCAACC
CAAACCCTAGCCTCGAGGAATCCCAGCCGTTGAACACCTTCATGTTCCAAAAC
AACCGCTTCAGGGCCGTGAACGGAGTGCTGACCGTGTACACTGGCACCTTCA
CACAAGGCACCGACCCCGTCAAGACCTACTACCAGTACACTCCTGTGTCCTC
GCGGGCTATGTACGATGCGTACTGGAATGGGAAGTTTCGGGACTGCGCTTTC
CACTCCGGCTTCAACGAGGATCCATTTCGTGTGCGAATATCAGGGCCAGAGCT
CCGACCTCCCCAACCCCCTGCAAACGCCGGCGGAGAATCCGGAGGGGGAT
CAGGAGGCGGAAGCGAAGGGGGTGGATCCGAAGGAGGCGGATCCGAGGGT
GGAGGCTCCGAAGGGGGAGGCTCTGGTGGTGGCTCCGGATCGGGA

SEQ ID NO: 41 =

ATGGCCGAAACCGTGGAATCATGTCTGGCGAAGCCCCATACCGAGAACTCCT
TCACCAACGTCTGGAAAGAGGGCGACAGCCGCTACGCCAACTACGAGGGCT
GCCTGTGGAACGCCGGTGGAGTGGTCGTCTGCACCGGGGATGAGCACCAGT
GCTACGGAACCTTGGGTGCCTATCGGACTGGCCATTCCCGAGAACGAGGGGG
GTGGTAGCGAAGGCGGCGGATCGGAAGGCGGAGGATCTGAGGGAGGGGGA
ACCAAGCCTCCGGAATACGGCGACACTCCGATCCCCGGGTATACGTACATCA
ATCCGCTGGACGGGACCTACCCGCCTGGAACTGAGCAGAACCCGGCCAACC
CAAACCCTAGCCTCGAGGAATCCCAGCCGTTGAACACCTTCATGTTCCAAGG
GAACCGCTTCAGGGCTAGACAGGGAGCGCTGACCGTGTACTGGCACCTTC
ACACAAGGCACCGACCCCGTCAAGACCTACTACCAGTACTCCTGTGTCTC
GCGGGCTATGTACGATGCGTACTGGAATGGGAAGTTTCGGGACTGCGCTTTC
CACTCCGGCTTCAACGAGGATCCATTCGTGTGCGAATATCAGGGCCAGAGCT
CCGACCTCCCCCAACCCCTGCAAACGCCGGCGGAGAATCCGGAGGGGGAT
CAGGAGGCGGAAGCGAAGGGGGTGGATCCGAAGGAGGCGGATCCGAGGGT
GGAGGCTCCGAAGGGGGAGGCTCTGGTGGTGGCTCCGGATCGGGA

SEQ ID NO: 42 =

ATGGCCGAAACCGTGGAATCATGTCTGGCGAAGCCCCATACCGAGAACTCCT
TCACCAACGTCTGGAAAGAGGGCGACAGCCGCTACGCCAACTACGAGGGCT
GCCTGTGGAACGCCGGTGGAGTGGTCGTCTGCACCGGGGATGAGCACCAGT
GCTACGGAACCTTGGGTGCCTATCGGACTGGCCATTCCCGAGAACGAGGGGG
GTGGTAGCGAAGGCGGCGGATCGGAAGGCGGAGGATCTGAGGGAGGGGGA
ACCAAGCCTCCGGAATACGGCGACACTCCGATCCCCGGGTATACGTACATCA

5

ATCCGCTGGACGGGACCTACCCGCCTGGAAGTGAAGCAGAACCCGGCCAACC
CAAACCCTAGCCTCGAGGAATCCCAGCCGTTGAACACCTTCATGTTCCAAAAC
AACCGCTTCAGGGCCGTGAACGGAGTGCTGACCGTGTACACTGGCACCTTCA
CACAAAGGCACCGACCCCGTCAAGACCTACTACCAGTACACTCCTGTGTCCTC
GCGGGCTATGTACGATGCGTACTGGAATGGGAAGTTTCGGGACTGCGCTTTC
CACTCCGGCTTCAACGAGGATCCATTCGTGTGCGAATATCAGGGCCAGAGCT
CCGACCTCCCCCAACCCCTGCAAACGCCGGCGGAGAATCCGGAGGGGGAT
CAGGAGGCGGAAGCGAAGGGGGTGGATCCGAAGGAGGCGGATCCGAGGGT
GGAGGCTCCGAAGGGGGAGGCTCTGGTGGTGGCTCCGGATCGGGA

SEQ ID NO: 43 =

ATGGCCGAAACCGTGAATCATGTCTGGCGAAGCCCCATACCGAGAACTCCT
TCACCAACGTCTGGAAAGAGGGCGACAGCCGCTACGCCAACTACGAGGGCT
GCCTGTGGAACGCCGGTGGAGTGGTCGTCTGCACCGGGGATGAGCATCAGT
GCTACGGAACCTGGGTGCCTATCGGACTGGCCATTCCCGAGAACGAGGGGG
GTGGTAGCGAAGGCGGCGGATCGGAAGGCGGAGGATCTGAGGGAGGGGGA
ACCAAGCCTCCGGAATACGGCGACACTCCGATCCCCGGGTATACGTACATCA
ATCCGCTGGACGGGACCTACCCGCCTGGAAGTGAAGCAGAACCCGGCCAACC
CAAACCCTAGCCTCGAGGAATCCCAGCCGTTGAACACCTTCATGTTCCAAGG
GAACCGCTTCAGGAACAGACAGGGAGCGCTGACCGTGTACACTGGCACCTTC
ACACAAGGCACCGACCCCGTCAAGACCTACTACCAGTACACTCCTGTGTCCTC
GCGGGCTATGTACGATGCGTACTGGAATGGGAAGTTTCGGGACTGCGCTTTC
CACTCCGGCTTCAACGAGGATCCATTCGTGTGCGAATATCAGGGCCAGAGCT
CCGACCTCCCCCAACCCCTGCAAACGCCGGCGGAGAATCCGGAGGGGGAT
CAGGAGGCGGAAGCGAAGGGGGTGGATCCGAAGGAGGCGGATCCGAGGGT

GGAGGCTCCGAAGGGGGAGGCTCTGGTGGTGGCTCCGGATCGGGA

SEQ ID NO: 44 =

ATGGCCGAAACCGTGGAATCATGTCTGGCGAAGCCCCATACCGAGAACTCCT
TCACCAACGTCTGGAAAGAGGGGCGACAGCCGCTACGCCAACTACGAGGGCT
GCCTGTGGGCCCGCCGGTGGAGTGGTCGTCTGCACCGGGGATGAGCATCAGT
GCTACGGAACCTGGGTGCCTATCGGACTGGCCATTCCCGAGAACGAGGGGG
GTGGTAGCGAAGGCGGCGGATCGGAAGGCGGAGGATCTGAGGGAGGGGGA
ACCAAGCCTCCGGAATACGGCGACACTCCGATCCCCGGGTATACGTACATCA
ATCCGCTGGACGGGACCTACCCGCCTGGAAGTGGAGCAGAACCCGGCCAACC
CAAACCTAGCCTCGAGGAATCCCAGCCGTTGAACACCTTCATGTTCCAAGG
GAACCGCTTCAGGAACAGACAGGGAGCGCTGACCGTGTACACTGGCACCTTC
ACACAAGGCACCGACCCCGTCAAGACCTACTACCAGTACACTCCTGTGTCTC
GCGGGCTATGTACGATGCGTACTGGAATGGGAAGTTTCGGGACTGCGCTTTC
CACTCCGGCTTCAACGAGGATCCATTCGTGTGCGAATATCAGGGCCAGAGCT
CCGACCTCCCCCAACCCCTGCAAACGCCGGCGGAGAATCCGGAGGGGGAT
CAGGAGGCGGAAGCGAAGGGGGTGGATCCGAAGGAGGCGGATCCGAGGGT
5 GGAGGCTCCGAAGGGGGAGGCTCTGGTGGTGGCTCCGGATCGGGA

SEQ ID NO: 45 =

ATGGCCGAAACCGTGGAATCATGTCTGGCGAAGCCCCATACCGAGAACTCCT
TCACCAACGTCTGGAAAGAGGGGCGACAGCCGCTACGCCAACTACGAGGGCT
GCCTGTGGAACGCCGGTGGAGTGGTCGTCTGCACCGGGGATGAGACTCAGT
GCTACGGACACTGGGTGCCTATCGGACTGGCCATTCCCGAGAACGAGGGGG
GTGGTAGCGAAGGCGGCGGATCGGAAGGCGGAGGATCTGAGGGAGGGGGA
ACCAAGCCTCCGGAATACGGCGACACTCCGATCCCCGGGTATACGTACATCA
ATCCGCTGGACGGGACCTACCCGCCTGGAAGTGGAGCAGAACCCGGCCAACC

CAAACCCTAGCCTCGAGGAATCCCAGCCGTTGAACACCTTCATGTTCCAAGG
GAACCGCTTCAGGAACAGACAGGGAGCGCTGACCGTGTACACTGGCACCTTC
ACACAAGGCACCGACCCCGTCAAGACCTACTACCAGTACACTCCTGTGTCCTC
GCGGGCTATGTACGATGCGTACTGGAATGGGAAGTTTCGGGACTGCGCTTTC
CACTCCGGCTTCAACGAGGATCCATTCGTGTGCGAATATCAGGGCCAGAGCT
CCGACCTCCCCCAACCCCTGCAAACGCCGGCGGAGAATCCGGAGGGGGAT
CAGGAGGCGGAAGCGAAGGGGGTGGATCCGAAGGAGGCGGATCCGAGGGT
GGAGGCTCCGAAGGGGGAGGCTCTGGTGGTGGCTCCGGATCGGGAGCCAG
ATCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCACAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC
CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC
TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG
TCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACA
AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
GTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT
CTCCGGGTAAATGA

SEQ ID NO: 46 =

ATGGCCGAAACCGTGAATCATGTCTGGCGAAGCCCCATACCGAGAACTCCT
TCACCAACGTCTGGAAAGAGGGCGACAGCCGCTACGCCAACTACGAGGGCT

GCCTGTGGAACGCCGGTGGAGTGGTCGTCTGCACCGGGGATGAGACTCAGT
GCTACGGACACTGGGTGCCTATCGGACTGGCCATTCCCGAGAACGAGGGGG
GTGGTAGCGAAGGCGGCGGATCGGAAGGCGGAGGATCTGAGGGAGGGGGA
ACCAAGCCTCCGGAATACGGCGACACTCCGATCCCCGGGTATACGTACATCA
ATCCGCTGGACGGGACCTACCCGCCTGGA ACTGAGCAGAACCCGGCCAACC
CAAACCCTAGCCTCGAGGAATCCCAGCCGTTGAACACCTTCATGTTCCAAAAC
AACCGCTTCAGGAACGTGAACGGAGTGCTGACCGTGTACTACTGGCACCTTCA
CACAAGGCACCGACCCCGTCAAGACCTACTACCAGTACTCCTGTGTCTC
GCGGGCTATGTACGATGCGTACTGGAATGGGAAGTTTCGGGACTGCGCTTTC
CACTCCGGCTTCAACGAGGATCCATTCGTGTGCGAATATCAGGGCCAGAGCT
CCGACCTCCCCCAACCCCTGCAAACGCCGGCGGAGAATCCGGAGGGGGAT
CAGGAGGCGGAAGCGAAGGGGGTGGATCCGAAGGAGGCGGATCCGAGGGT
GGAGGCTCCGAAGGGGGAGGCTCTGGTGGTGGCTCCGGATCGGGAGCCAG
ATCTGACAAA ACTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC
CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC
TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG
TCTCCAACAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACA
AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC

GTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT
CTCCGGGTAAATGA

SEQ ID NO: 47 =

ATGGCCGAAACCGTGGAATCATGTCTGGCGAAGCCCCATACCGAGAACTCCT
TCACCAACGTCTGGAAAGAGGGCGACAGCCGCTACGCCAACTACGAGGGCT
GCCTGTGGAACGCCGGTGGAGTGGTCGTCTGCACCGGGGATGAGACTCAGT
GCTACGGACACTGGGTGCCTATCGGACTGGCCATTCCCGAGAACGAGGGGG
GTGGTAGCGAAGGCGGCGGATCGGAAGGCGGAGGATCTGAGGGAGGGGGA
ACCAAGCCTCCGGAATACGGCGACACTCCGATCCCCGGGTATACGTACATCA
ATCCGCTGGACGGGACCTACCCGCCTGGAAGTACTGAGCAGAACCCGGCCAACC
CAAACCCTAGCCTCGAGGAATCCCAGCCGTTGAACACCTTCATGTTCCAAGG
GAACCGCTTCAGGGCTAGACAGGGAGCGCTGACCGTGTACACTGGCACCTTC
ACACAAGGCACCGACCCCGTCAAGACCTACTACCAGTACACTCCTGTGTCCTC
GCGGGCTATGTACGATGCGTACTGGAATGGGAAGTTTCGGGACTGCGCTTTC
CACTCCGGCTTCAACGAGGATCCATTCGTGTGCGAATATCAGGGCCAGAGCT
CCGACCTCCCCCAACCCCTGCAAACGCCGGCGGAGAATCCGGAGGGGGAT
CAGGAGGCGGAAGCGAAGGGGGTGGATCCGAAGGAGGCGGATCCGAGGGT
GGAGGCTCCGAAGGGGGAGGCTCTGGTGGTGGCTCCGGATCGGGAGCCAG
ATCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC
CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC
TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG
TCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA

GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACA
AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
GTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT
CTCCGGGTAAATGA

SEQ ID NO: 48 =

ATGGCCGAAACCGTGGAATCATGTCTGGCGAAGCCCCATACCGAGA ACTCCT
TCACCAACGTCTGGAAAGAGGGCGACAGCCGCTACGCCAACTACGAGGGCT
GCCTGTGGAACGCCGGTGGAGTGGTCGTCTGCACCGGGGATGAGACTCAGT
GCTACGGACACTGGGTGCCTATCGGACTGGCCATTCCCGAGAACGAGGGGG
GTGGTAGCGAAGGCGGCGGATCGGAAGGCGGAGGATCTGAGGGAGGGGGA
ACCAAGCCTCCGGAATACGGCGACACTCCGATCCCCGGGTATACGTACATCA
ATCCGCTGGACGGGACCTACCCGCCTGGA ACTGAGCAGAACCCGGCCAACC
CAAACCCTAGCCTCGAGGAATCCCAGCCGTTGAACACCTTCATGTTCCAAAAC
AACCGCTTCAGGGCCGTGAACGGAGTGCTGACCGTGTACACTGGCACCTTCA
CACAAGGCACCGACCCCGTCAAGACCTACTACCAGTACACTCCTGTGTCCTC
GCGGGCTATGTACGATGCGTACTGGAATGGGAAGTTTCGGGACTGCGCTTTC
CACTCCGGCTTCAACGAGGATCCATTCGTGTGCGAATATCAGGGCCAGAGCT
CCGACCTCCCCCAACCCCTGCAAACGCCGGCGGAGAATCCGGAGGGGGAT
CAGGAGGCGGAAGCGAAGGGGGTGGATCCGAAGGAGGCGGATCCGAGGGT
GGAGGCTCCGAAGGGGGAGGCTCTGGTGGTGGCTCCGGATCGGGAGCCAG
ATCTGACAAA ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC

CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC
TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG
TCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACA
AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
GTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT
CTCCGGGTAAATGA

SEQ ID NO: 49 =

ATGGCCGAAACCGTGGAAATCATGTCTGGCGAAGCCCCATACCGAGAACTCCT
TCACCAACGTCTGGAAAGAGGGGCGACAGCCGCTACGCCAACTACGAGGGCT
GCCTGTGGAACGCCGGTGGAGTGGTCGTCTGCACCGGGGATGAGCACCAGT
GCTACGGAACTTGGGTGCCTATCGGACTGGCCATTCCCGAGAACGAGGGGG
GTGGTAGCGAAGGCGGCGGATCGGAAGGCGGAGGATCTGAGGGAGGGGGA
ACCAAGCCTCCGGAATACGGCGACACTCCGATCCCCGGGTATACGTACATCA
ATCCGCTGGACGGGACCTACCCGCCTGGAACCTGAGCAGAACCCGGCCAACC
CAAACCCTAGCCTCGAGGAATCCCAGCCGTTGAACACCTTCATGTTCCAAGG
GAACCGCTTCAGGGCTAGACAGGGAGCGCTGACCGTGTACACTGGCACCTTC
ACACAAGGCACCGACCCCGTCAAGACCTACTACCAGTACACTCCTGTGTCCTC
GCGGGCTATGTACGATGCGTACTGGAATGGGAAGTTTCGGGACTGCGCTTTC
CACTCCGGCTTCAACGAGGATCCATTCGTGTGCGAATATCAGGGCCAGAGCT

CCGACCTCCCCCAACCCCTGCAAACGCCGGCGGAGAATCCGGAGGGGGAT
CAGGAGGCGGAAGCGAAGGGGGTGGATCCGAAGGAGGCGGATCCGAGGGT
GGAGGCTCCGAAGGGGGAGGCTCTGGTGGTGGCTCCGGATCGGGAGCCAG
ATCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC
CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC
TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG
TCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACA
AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
GTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT
CTCCGGGTAAATGA\

SEQ ID NO: 50 =

ATGGCCGAAACCGTGGAATCATGTCTGGCGAAGCCCCATACCGAGAACTCCT
TCACCAACGTCTGGAAAGAGGGCGACAGCCGCTACGCCAACTACGAGGGCT
GCCTGTGGAACGCCGGTGGAGTGGTCGTCTGCACCGGGGATGAGCACCAGT
GCTACGGAACCTGGGTGCCTATCGGACTGGCCATTCCCGAGAACGAGGGGG
GTGGTAGCGAAGGCCGGCGGATCGGAAGGCCGGAGGATCTGAGGGAGGGGGA
ACCAAGCCTCCGGAATACGGCGACACTCCGATCCCCGGGTATACGTACATCA
ATCCGCTGGACGGGACCTACCCGCCTGGAACCTGAGCAGAACCCGGCCAACC

CAAACCCTAGCCTCGAGGAATCCCAGCCGTTGAACACCTTCATGTTCCAAAAC
AACCGCTTCAGGGCCGTGAACGGAGTGCTGACCGTGTACACTGGCACCTTCA
CACAAGGCACCGACCCCGTCAAGACCTACTACCAGTACACTCCTGTGTCCTC
GCGGGCTATGTACGATGCGTACTGGAATGGGAAGTTTCGGGACTGCGCTTTC
CACTCCGGCTTCAACGAGGATCCATTCGTGTGCGAATATCAGGGCCAGAGCT
CCGACCTCCCCCAACCCCTGCAAACGCCGGCGGAGAATCCGGAGGGGGAT
CAGGAGGCGGAAGCGAAGGGGGTGGATCCGAAGGAGGCGGATCCGAGGGT
GGAGGCTCCGAAGGGGGAGGCTCTGGTGGTGGCTCCGGATCGGGAGCCAG
ATCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCACAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC
CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC
TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG
TCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACA
AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
GTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT
CTCCGGGTAAATGA

SEQ ID NO: 51 =

ATGGCCGAAACCGTGGAAATCATGTCTGGCGAAGCCCCATACCGAGAACTCCT
TCACCAACGTCTGGAAAGAGGGCGACAGCCGCTACGCCAACTACGAGGGCT

GCCTGTGGAACGCCGGTGGAGTGGTCGTCTGCACTGGGGATGAGCACCAGT
GCTACGGAACCTGGGTGCCTATCGGACTGGCCATTCCCGAGAACGAGGGGG
GTGGTAGCGAAGGCGGCGGATCGGAAGGCGGAGGATCTGAGGGAGGGGGA
ACCAAGCCTCCGGAATACGGCGACACTCCGATCCCCGGGTATACGTACATCA
ATCCGCTGGACGGGACCTACCCGCCTGGAAGTGGAGCAGAACCCGGCCAACC
CAAACCCTAGCCTCGAGGAATCCCAGCCGTTGAACACCTTCATGTTCCAAGG
GAACCGCTTCAGGAACAGACAGGGAGCGCTGACCGTGTACTGTCACCTTC
ACACAAGGCACCGACCCCGTCAAGACCTACTACCAGTACTCCTGTGTCTC
GCGGGCTATGTACGATGCGTACTGGAATGGGAAGTTTCGGGACTGCGCTTTC
CACTCCGGCTTCAACGAGGATCCATTCGTGTGCGAATATCAGGGCCAGAGCT
CCGACCTCCCCAACCCTGCAAACGCCGGCGGAGAATCCGGAGGGGGAT
CAGGAGGCGGAAGCGAAGGGGGTGGATCCGAAGGAGGCGGATCCGAGGGT
GGAGGCTCCGAAGGGGGAGGCTCTGGTGGTGGCTCCGGATCGGGAGCCAG
ATCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTC
CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC
TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG
TCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAG
ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACA
AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC

GTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT
CTCCGGGTAAATGA

SEQ ID NO: 52 =

ATGGCCGAAACCGTGGAATCATGTCTGGCGAAGCCCCATACCGAGAACTCCT
TCACCAACGTCTGGAAAGAGGGCGACAGCCGCTACGCCAACTACGAGGGCT
GCCTGTGGGCCGCCGGTGGAGTGGTCGTCTGCACTGGGGATGAGCACCAGT
GCTACGGAACCTGGGTGCCTATCGGACTGGCCATTCCCGAGAACGAGGGGG
GTGGTAGCGAAGGCGGCGGATCGGAAGGCGGAGGATCTGAGGGAGGGGGA
ACCAAGCCTCCGGAATACGGCGACACTCCGATCCCCGGGTATACGTACATCA
ATCCGCTGGACGGGACCTACCCGCCTGGAAGTACTGAGCAGAACC CGCCAACC
CAAACCCTAGCCTCGAGGAATCCCAGCCGTTGAACACCTTCATGTTCCAAGG
GAACCGCTTCAGGAACAGACAGGGAGCGCTGACCGTGTACACTGGCACCTTC
ACACAAGGCACCGACCCCGTCAAGACCTACTACCAGTACACTCCTGTGTCCTC
GCGGGCTATGTACGATGCGTACTGGAATGGGAAGTTTCGGGACTGCGCTTTC
CACTCCGGCTTCAACGAGGATCCATTCGTGTGCGAATATCAGGGCCAGAGCT
CCGACCTCCCCCAACCCCTGCAAACGCCGGCGGAGAATCCGGAGGGGGAT
CAGGAGGCGGAAGCGAAGGGGGTGGATCCGAAGGAGGCGGATCCGAGGGT
GGAGGCTCCGAAGGGGGAGGCTCTGGTGGTGGCTCCGGATCGGGAGCCAG
ATCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC
CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC
TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG
TCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA

GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG
 ATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
 GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACA
 AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAA
 GCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
 GTGATGCACGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT
 CTCCGGGTAAATGA

SEQ ID NO: 53 = HHHHHH; SEQ ID NO: 54 = EDGS

5 **Definiciones**

Los términos usados en esta memoria descriptiva generalmente tienen sus significados habituales en la técnica, dentro del contexto de esta invención y en el contexto específico donde se usa cada término. Ciertos términos se comentan a continuación, o en otra parte de la memoria descriptiva, para proporcionar orientación adicional al experto en la técnica al describir las composiciones y métodos de la invención y cómo fabricarlas y usarlos. Los artículos “un” y “una” se refieren a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. El término “o” significa, y se usa indistintamente con el término “y/o”, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Adicionalmente, el uso del término “que comprende”, así como otras formas, tales como “comprende” y “comprendió”, no son limitativas. Se entenderá que cualquier intervalo descrito en este documento incluye los puntos finales y todos los valores entre los puntos finales.

El término “g3p”, cuando se usa solo o en términos tales como “derivado de g3p” o “fusión de g3p”, se refiere a cualquier proteína g3p de fago filamentoso recombinante o de tipo silvestre, incluidos fragmentos, variantes y mutantes de g3p que conservan la capacidad de unirse a amiloide. Estos términos no deben interpretarse como limitados a ningún bacteriófago filamentoso g3p particular.

Los términos “bacteriófago filamentoso”, “bacteriófago” y “fago” se usan indistintamente en el presente documento e incluyen tanto bacteriófagos filamentosos de tipo silvestre como recombinantes.

El término “bacteriófago filamentoso de tipo silvestre” como se usa en el presente documento se refiere a bacteriófago filamentoso que se encuentra en la naturaleza, bacteriófago filamentoso que se ha indicado como de “tipo silvestre” en cualquier base de datos de secuencias de nucleótidos o aminoácidos, bacteriófago filamentoso que está disponible comercialmente y catalogado como “de tipo silvestre” y bacteriófago filamentoso que ha adquirido mutaciones no recombinantes con relación a cualquiera de los anteriores pasajes.

Tal como se usa en el presente documento, el término “dominio” significa una región de un polipéptido o proteína que tiene alguna característica física distintiva o función distintiva, incluida, por ejemplo, una estructura plegada independientemente compuesta por una sección de una cadena polipeptídica. Un dominio puede contener la secuencia de la característica física distintiva del polipéptido o puede contener un fragmento de la característica física que conserva sus características de unión (por ejemplo, conserva la capacidad de unirse a un segundo dominio). Un dominio puede estar asociado con otro dominio. Por ejemplo, el dominio N2 de g3p se une a pilosidades F y el dominio N1 de g3p se une a TolA.

Tal como se usa en el presente documento, “motivo de interacción amiloide general” o “GAIM” se refiere a un polipéptido de dos dominios (dominios N1 y N2 de g3p) que media en la unión a amiloide usando una combinación de residuos tanto hidrófobos como polares que revisten las superficies internas de la molécula. Los dominios N1 y N2 del monómero de GAIM tienen una distribución asimétrica de aminoácidos aromáticos. El dominio N2 de GAIM contiene 11 residuos de tirosina (Tyr) y 1 residuo de triptófano expuesto (Trp); el dominio N1 contiene 3 residuos de Trp y 3 de Tyr. Los dominios N1 y N2 adoptan una conformación de herradura invertida y se mantienen juntos en una conformación cerrada (conformación bloqueada) mediante una intrincada red de enlaces de hidrógeno (Weininger *et al.*, 2009). Una isomerización cis-trans de las prolinas en el enlazador entre dominios conduce a la rotura progresiva de los enlaces de hidrógeno y a la apertura parcial de los dos dominios. El reordenamiento de “apertura” de los

dominios N1 y N2 de GAIM expone las cadenas β 4 y 5 de N1 (que comprenden residuos polares) y las cadenas β 9 y 10 de N2 (que comprenden residuos aromáticos/hidrófobos) y permite la unión a amiloide. Véase la figura 1A.

5 Tal como se usa en el presente documento, "almazón de control" o "almazón de GAIM" corresponde a la proteína de fusión GAIM-Ig PB-120, que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11. La porción de GAIM del almazón de GAIM tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12. PB120 se deriva de PB106, que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13. La porción de GAIM de PB106 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

10 Tal como se usa en el presente documento, "PB106 + EDGS" ("EDGS" divulgada como SEQ ID NO: 54) representa un polipéptido de conformación abierta que tiene la secuencia de aminoácidos proporcionada por SEQ ID NO: 15. La porción de GAIM de "PB106 + EDGS" ("EDGS" cada a conocer como SEQ ID NO: 54) tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

15 Tal como se usa en el presente documento, fusión de GAIM o GAIM "super estabilizado" se refiere a la fusión GAIM-Ig PB113, que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17. La porción de GAIM de PB113 tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18.

20 Los términos "fusión GAIM-Ig," "proteína de fusión de GAIM-Ig" y "fusión de GAIM" se usan en el presente documento indistintamente y se refieren a un polipéptido que comprende dominios de GAIM de g3p conectados directamente a o a través de un enlazador pequeño a una región constante de inmunoglobulina. Como se muestra en la figura 1B, la región Fc de las fusiones GAIM-Ig de la invención se dimerizan, dando como resultado un complejo que comprende dos copias de GAIM unidas directamente o a través de un enlazador pequeño a una región constante de inmunoglobulina. Una fusión de GAIM de la invención puede comprender adicionalmente una secuencia señal. La
25 presente invención contempla fusiones de GAIM con cualquier región constante de inmunoglobulina, por ejemplo, la región constante de inmunoglobulina de IgG (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4), IgD, IgA, IgE o IgM. En algunos aspectos, la fusión GAIM-Ig es una fusión GAIM-Ig abierta y estabilizada. En algunos aspectos, la fusión GAIM-Ig está parcial o totalmente desinmunizada.

30 "Dímero de GAIM", como se usa en el presente documento, se refiere a los dos dominios GAIM de una fusión GAIM-Ig descrita en el presente documento. Un dímero de GAIM se representa gráficamente en la figura 1C.

Los términos "fusión abierta y estabilizada," "fusión GAIM-Ig abierta y estabilizada," "variante abierta y estabilizada" y "variante de GAIM-Ig abierta y estabilizada" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a una
35 fusión GAIM-Ig que comprende al menos una mutación de conformación abierta y al menos una mutación estabilizadora en la porción de GAIM de la fusión. La mutación de conformación abierta de las variantes abiertas y estabilizadas descritas en el presente documento es una sustitución de SEQ ID NO: 3 (DDKTLD; aminoácidos 24-29 con respecto a SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 15) con SEQ ID NO: 4 (EGDS). Una mutación estabilizadora puede ser una mutación estabilizadora de N2, por ejemplo, seleccionada de la sustitución de SEQ ID NO: 5 (FQNN; aminoácidos 137-140 con respecto a SEQ ID NO: 13; aminoácidos 135-138 con respecto a SEQ ID NO: 15) con SEQ ID NO: 8 (FQGN), sustitución de SEQ ID NO: 6 (RQGA; aminoácidos 145-148 con respecto a SEQ ID NO: 13; aminoácidos 143-146 con respecto a SEQ ID NO: 15) con SEQ ID NO: 9 (VNGV), sustitución de SEQ ID NO: 7 (QGTDPVK; aminoácidos 158-164 con respecto a SEQ ID NO: 13; aminoácidos 156-162 con respecto a SEQ ID NO: 15) a SEQ ID NO: 10 (QGKK), o una combinación de las mismas. Otras mutaciones estabilizadoras de N2 se describen a
40 continuación. Las fusiones abiertas y estabilizadas como se describen en el presente documento pueden comprender además una o más sustituciones, inserciones o deleciones. Por ejemplo, una fusión GAIM-Ig abierta y estabilizada puede modificarse adicionalmente para reducir o eliminar la inmunogenicidad, para eliminar un posible sitio de glicosilación o para modular adicionalmente la actividad de unión o la especificidad por la proteína amiloide.

50 Tal como se usa en el presente documento, una proteína de fusión GAIM-Ig de la invención que "consiste esencialmente" en una secuencia de aminoácidos dada puede incluir además un enlazador pequeño que conecta el dominio GAIM y el dominio Fc de la fusión, una secuencia señal N-terminal o un fragmento de la misma, una deleción de la metionina N-terminal (Δ M1) o una deleción tanto de la metionina N-terminal como de la alanina (Δ M1 y Δ A2), y/o una deleción de la lisina C-terminal (K) del dominio Fc de la fusión.

55 Tal como se usa en el presente documento, un "enlazador pequeño" se refiere a un enlazador peptídico de hasta 25 aminoácidos de longitud, que conecta el dominio GAIM y el dominio Fc de una fusión GAIM-Ig. Tal como se describe adicionalmente a continuación, un "enlazador pequeño" a modo de ejemplo que conecta los dominios GAIM y Fc de una fusión GAIM-Ig puede comprender una secuencia rica en GS o puede comprender la secuencia de aminoácidos
60 ARS.

Tal como se usa en el presente documento, una "secuencia señal" se refiere a un péptido corto de aproximadamente 16 a 30 aminoácidos presente en el extremo N-terminal de un polipéptido de la invención. Por ejemplo, la secuencia señal puede comprender la secuencia N-terminal de 18 aminoácidos de GenBank Ref Seq NP_510891.1. Una célula

eucariota usa una secuencia señal para secretar un polipéptido de la invención. Normalmente, se escinde del polipéptido antes de la secreción y, por lo tanto, normalmente está ausente en el polipéptido secretado.

5 El término "amiloide" o "fibra amiloide" se usa en el presente documento como un término genérico para una estructura terciaria que se forma por plegamiento incorrecto o agregación de cualquiera de diversas proteínas diferentes y que comprende una disposición ordenada de láminas β apiladas perpendicularmente a un eje de fibra. Sunde *et al.*, J. Mol Biol. (1997) 273:729-39.

10 El amiloide, tal como se usa en el presente documento, puede formarse a partir de cualquiera de las siguientes proteínas: receptor de andrógenos; apolipoproteína AI; apolipoproteína AII; apolipoproteína AIV; amiloide A aposérico; $A\beta$; ABri; ADan; atrofina-1; factor natriurético auricular; ataxina; calcitonin; γ -cristalina; cistatina C; fibrinógeno; gelsolina; huntingtina; insulina; polipéptido amiloide de los islotes; cadena ligera kappa de inmunoglobulina; cadena ligera lambda de inmunoglobulina; queratoepitelina; queratina; lactahedrina; lactoferrina; lisozima; proteína C tensioactiva pulmonar; medina; proteína asociada a ameloblastos odontogénicos; proteína priónica; procalcitonina; prolactina; semenogelina I; amiloide A sérico; superóxido dismutasa I; β 2-microglobulina; proteína de unión a caja TATA; tau; transtiretina; y α -sinucleína, o una combinación de los anteriores. El amiloide, tal como se usa en el presente documento, también puede formarse a partir de formas truncadas o modificadas postraduccionalmente de cualquiera de las proteínas anteriores. "Amiloide" o "fibra amiloide" incluye conformaciones o morfologías diferentes o múltiples de amiloide.

20 Tal como se usa en el presente documento, "oligómero tóxico" se refiere a un pequeño ensamblaje o agregado de monómeros que normalmente está en la ruta para la formación de amiloide.

25 El amiloide a modo de ejemplo incluye agregados de amiloide- β formados en la enfermedad de Alzheimer, que comprende el péptido beta-amiloide " $A\beta$," fragmentos internos de 39-43 aminoácidos escindidos de la proteína precursora amiloide humana (hAPP). $A\beta$ incluye formas truncadas y modificadas postraduccionalmente. Por ejemplo, $A\beta$ 40 es una forma corta de $A\beta$, y la isoforma más fibrillogénica $A\beta$ 42 es una forma larga. Los ejemplos adicionales de $A\beta$ incluyen, pero no se limitan a, $A\beta$ 11-42 truncado en N, $A\beta$ 11-42-Pyro, $A\beta$ 3-42-Pyro y $A\beta$ 1-42-E22Q-mutación holandesa. Véanse Levy *et al.*, 1990; Van Broeckhoven *et al.*, 1990. Otras proteínas amiloides a modo de ejemplo incluyen α -sinucleína (asociada con enfermedad de Parkinson), huntingtina (asociada con enfermedad de Huntington), tau (asociada con enfermedad de Alzheimer), la conformación anómala de la proteína priónica, PrP^{Sc} y amiloide asociado con varias enfermedades de amiloidosis, que incluyen, pero no se limitan a: cadena ligera de inmunoglobulina (kappa o lambda), transtiretina, gelsolina y polipéptido amiloide de los islotes. Se proporcionan ejemplos adicionales a lo largo de la descripción y los conocen los expertos en la técnica (véanse, por ejemplo, Aguzzi (2010) y Eichner y Radford, Mol. Cell (2011) 43:8-18). A menos que se especifique una proteína o péptido, el uso de los términos "amiloide" o "fibras amiloides" no debe interpretarse como limitados a ninguna proteína, morfología, enfermedad o afección particular.

40 El término "péptido beta amiloide" es sinónimo de "péptido β -amiloide," " β AP," " β A" y " $A\beta$." Todos estos términos se refieren a un péptido formador de amiloide derivado de la proteína precursora amiloide humana (hAPP).

45 Tal como se usan en el presente documento, "proteína PrP", "PrP" y "prion" se refieren a polipéptidos que son capaces, en condiciones apropiadas, de inducir la formación de agregados responsables de enfermedades de plegamiento incorrecto de proteínas. Por ejemplo, la proteína priónica celular normal (PrP^C) se convierte en condiciones apropiadas en la correspondiente isoforma de encefalopatía espongiforme ovina (PrP^{Sc}) que es responsable de enfermedades tales como, pero sin limitarse a, encefalopatía espongiforme bovina (BSE) (enfermedad de las vacas locas), encefalopatía espongiforme felina de gatos, kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) e insomnio familiar fatal (FFI).

50 Tal como se usa en el presente documento, una "enfermedad asociada con proteína amiloide mal plegada y/o agregada" incluye pero no se limita a la enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Alzheimer de aparición temprana; enfermedad de Alzheimer de aparición tardía; enfermedad de Alzheimer presintomática; amiloidosis AL; esclerosis lateral amiotrófica (ALS); complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo-demencia; demencia de granos argirófilos; amiloidosis medial aórtica; amiloidosis ApoAI; amiloidosis ApoAII; amiloidosis ApoAIV; amiloidosis auricular; demencia británica/danesa; cataratas; degeneración corticobasal; amiloidosis corneal asociada con triquiasis; enfermedad relacionada con placas de cistatina C; enfermedad coronaria relacionada con placas de cistatina C; enfermedad renal relacionada con placas de cistatina C; amiloidosis cutánea por liquen; demencia pugilística; atrofia dentatorubral-palidoluisiana; ovillos neurofibrilares difusos con calcificación; demencia con cuerpos de Lewy; síndrome de Down; cardiomiopatía amiloidótica familiar (FAC); polineuropatía amiloidótica familiar (FAP); demencia británica familiar; demencia danesa familiar; encefalopatía familiar; fiebre mediterránea familiar; amiloidosis por fibrinógeno; amiloidosis hereditaria finlandesa; demencia frontotemporal con parkinsonismo; degeneración lobular frontotemporal (FTLD); demencia del lóbulo frontotemporal; enfermedad de Hallervorden-Spatz; amiloidosis relacionada con hemodiálisis; angiopatía amiloide cerebral hereditaria; hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis; distrofia corneal reticular hereditaria; enfermedad de Huntington; angiopatía amiloide cerebral hereditaria islandesa; miositis por cuerpos de inclusión; amiloidosis localizada por inyección; amiloidosis de polipéptido amiloide de los islotes;

amiloidosis por lisozima; mieloma múltiple; distrofia miotónica; enfermedad de Niemann-Pick de tipo C; enfermedad de motoneuronas no guameña con ovillos neurofibrilares; enfermedad de Parkinson; amiloidosis periférica; enfermedad de Pick; prolactinoma hipofisario; parkinsonismo postencefalítico; angiopatía amiloide cerebral por proteína priónica; enfermedad mediada por priones; kuru; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD); enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS); insomnio familiar fatal (FFI); encefalopatía espongiiforme ovina; encefalopatía espongiiforme; proteinosis alveolar pulmonar; gliosis subcortical progresiva; parálisis supranuclear progresiva; amiloidosis sistémica senil; amiloidosis sérica AA; atrofia muscular espinal y bulbar; ataxia espinocerebelosa (SCA1, SCA3, SCA6 o SCA7); panencefalitis esclerosante subaguda; amiloidosis sistémica; amiloidosis familiar; amiloidosis de tipo silvestre; demencia por ovillos únicamente; y tauopatías. Véanse, por ejemplo, Chiti & Dobson, *Annu Rev Biochem* (2006) 75:333-66; y Josephs *et al.*, *Acta Neuropathol* (2011) 122:137-153. Existe una gran necesidad de prevenir y/o reducir la formación de agregados de amiloide (es decir, proteínas mal plegadas y/o agregadas) para tratar o reducir los síntomas o la gravedad de estas enfermedades.

Tal como se usa en el presente documento, un polipéptido, composición, formulación o ácido nucleico que "reduce el amiloide" hace una o más de las siguientes acciones: inhibe la formación de amiloide, provoca la desagregación de amiloide, provoca la remodelación de amiloide, promueve la eliminación de amiloide, inhibe la agregación de amiloide, bloquea y/o previene la formación de oligómeros tóxicos y/o promueve la eliminación de oligómeros tóxicos.

Los polipéptidos, ácidos nucleicos o composiciones descritos en el presente documento como "desagregantes" o "mediadores de la desagregación" reducen los agregados que ya se han formado. La desagregación puede medirse mediante el ensayo de trampa de filtro (Wanker *et al.*, *Methods Enzymol* (1999) 309:375-86) u otros métodos conocidos en la técnica. El ensayo de trampa de filtro puede usarse tanto para detectar agregados como para monitorizar la desagregación mediada por las composiciones de la invención. La desagregación se detecta como una disminución de la retención de amiloide en el filtro, como se muestra por una disminución de la tinción, en presencia de concentraciones crecientes del agente de desagregación.

Los polipéptidos, ácidos nucleicos o composiciones descritos en el presente documento como "protectores de neuronas frente al daño por amiloide" impiden la acumulación de amiloide nuevo y/o impiden la formación de oligómeros tóxicos. Los productos o composiciones de la invención descritos como "protectores de neuronas frente al daño por amiloide" pueden tomarse de forma profiláctica. Si un producto o composición protege o no a las neuronas del daño por amiloide puede medirse mediante un ensayo de citotoxicidad de cultivo de células neuronales como se describe en el documento WO 2014/055515, incorporado por el presente documento como referencia en su totalidad.

Los polipéptidos, ácidos nucleicos o composiciones descritos en el presente documento como "remodelador" de amiloide provocan la transformación parcial o completa de los conformeros fibrilares en agregados amorfos. La remodelación puede medirse mediante estudios de desnaturalización usando urea (por ejemplo, para formas de A β) o un ensayo de solubilidad de sarcosilo (por ejemplo, para formas de tau). El aumento de la remodelación puede detectarse por la pérdida o el fracaso de la unión de amiloide a tioflavina T (ThT), lo que da como resultado una reducción de la fluorescencia de ThT. La remodelación también puede detectarse mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM).

Los polipéptidos, ácidos nucleicos o composiciones descritos en el presente documento como "inhibidores de la agregación de amiloide" impiden parcial o completamente la agregación de amiloide. La inhibición de la agregación de amiloide puede medirse mediante un ensayo de fluorescencia de ThT (por ejemplo, indicando una menor fluorescencia un menor porcentaje de agregación de amiloide).

El término "variante" tal como se usa en el presente documento junto con un bacteriófago, proteína, polipéptido o secuencia de aminoácidos (por ejemplo, una variante de GAIM), se refiere a una sustancia correspondiente que contiene al menos una diferencia de aminoácidos (al menos una mutación, que es una sustitución, inserción o supresión) en comparación con la sustancia de referencia. En ciertas realizaciones, una "variante" tiene una alta homología de secuencia de aminoácidos y/o sustituciones, deleciones y/o inserciones de aminoácidos conservadoras en comparación con la secuencia de referencia. Una variante como se describe en el presente documento puede conservar o aumentar: la actividad de unión a amiloide, la especificidad de unión a amiloide y/o la calidad de la proteína en comparación con la secuencia de referencia. Una variante como se describe en el presente documento puede estar desglicosilada. Una variante como se describe en el presente documento puede reducir o eliminar la inmunogenicidad.

Una "sustitución conservadora" se refiere al reemplazo de un primer aminoácido por un segundo aminoácido que no altera sustancialmente las propiedades químicas, físicas y/o funcionales de la proteína g3p o del fragmento de unión a amiloide de g3p (por ejemplo, la proteína g3p o el fragmento de unión a amiloide retiene la misma carga, estructura, polaridad, hidrofobicidad/hidrofilicidad y/o conserva funciones tales como la capacidad de reconocer, unirse a y/o reducir el amiloide). Tales modificaciones conservadoras de aminoácidos se basan en la similitud relativa de los sustituyentes de la cadena lateral de los aminoácidos, por ejemplo, su hidrofobicidad, hidrofilicidad, carga, tamaño y similares. Los conjuntos de aminoácidos a modo de ejemplo que son intercambiables como sustituciones conservadoras, y que tienen en cuenta varias de las características anteriores, los conocen bien los expertos en la técnica e incluyen: arginina y lisina; glutamato y aspartato; serina y treonina; glutamina y asparagina; y valina, leucina e isoleucina.

El término “inmunogénico” o “inmunogenicidad” se usa en el presente documento para referirse a la capacidad de una composición para provocar una respuesta inmune en un mamífero que ha estado expuesto a la composición. En algunos aspectos, la presente invención se refiere a polipéptidos o composiciones con inmunogenicidad reducida o que están completamente desinmunizados. La desinmunización completa indica la eliminación de los cinco epítomos de reconocimiento de células T presentes en la secuencia de aminoácidos de GAIM nativa mediante una o más mutaciones en esas secuencias epitópicas. Tales mutaciones desinmunizantes pueden constituir una sustitución, inserción o delección de uno o más residuos de aminoácidos en un epítomo, o pueden constituir una delección parcial o total de la secuencia epitópica.

Motivo de interacción amiloide general (GAIM) de G3p y fusiones GAIM-Ig del mismo

El motivo de interacción amiloide general (GAIM) es un polipéptido de dos dominios que comprende los dominios N1 y N2 de g3p. El dominio N2 de GAIM consiste en tres elementos estructurales distintos: una parte globular que se asemeja a N1 en estructura (Holliger *et al.* (1999) *J Mol Biol*, 288:649-57), una hélice alfa y una región desordenada que forma una extensa red de enlaces H con el dominio N1. La región de bisagra de N2 también contiene varios residuos de prolina, uno de los cuales (P213) se ha implicado en el mantenimiento de GAIM en un estado abierto, competente para la unión a ToIA. Los dominios N1 y N2 del monómero de GAIM tienen una distribución asimétrica de aminoácidos aromáticos. El dominio N2 de GAIM contiene 11 residuos de tirosina (Tyr) y 1 residuo de triptófano (Trp) expuesto; el dominio N1 contiene 3 residuos de Trp y 3 de Tyr. Por lo tanto, la fluorescencia intrínseca de los residuos de tirosina y triptófano permite la monitorización específica de los cambios conformacionales en los dominios N2 y N1, respectivamente (Martin y Schmid (2003) *J Mol Biol*, 405:989-1003), lo que permite la detección de una conformación abierta de GAIM.

Estudios de intercambio de H/D muestran que GAIM se une al núcleo central de fibras de A β 42. Tal como se demuestra en la figura 2, los estudios de intercambio de H/D también muestran que GAIM se acopla a secuencias discontinuas en el núcleo de fibrillas y une tanto secuencias ricas en residuos aromáticos (por ejemplo, residuos 17-25 en A β 42) como residuos alifáticos (por ejemplo, residuos 31-40 en A β 42). Esto da como resultado una fuerte inhibición del ensamblaje del amiloide y la remodelación eficiente de fibras en agregados amorfos (Krishnan *et al.* (2014) *J Mol Biol*, 426:2500-19).

En algunos aspectos, un polipéptido o composición que comprende el polipéptido comprende una variante de GAIM. En algunas realizaciones, una variante de GAIM no tiene más de 25 diferencias de aminoácidos en comparación con la secuencia de referencia. En algunas realizaciones, una variante de GAIM no tiene más de 17 diferencias de aminoácidos en comparación con la secuencia de referencia. En algunas realizaciones, una variante de GAIM no tiene más de 10 diferencias de aminoácidos en comparación con la secuencia de referencia. En algunas realizaciones, una variante no tiene más de 7 diferencias de aminoácidos en comparación con la secuencia de referencia SEQ ID NO: 16 (porción de GAIM de “PB106 + EDGS” (“EDGS” dada a conocer como SEQ ID NO: 54)).

A menos que se especifique lo contrario, toda la numeración de secuencias de aminoácidos de GAIM se basa en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 y toda la numeración de secuencias de aminoácidos de GAIM-Ig se basa en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, que constituye SEQ ID NO: 16 fusionada en el extremo C-terminal a una secuencia de aminoácidos de IgG1-Fc humana mediante el enlazador corto ARS.

Los polipéptidos de la invención comprenden cualquiera de las variantes de GAIM descritas en el presente documento. Las variantes de GAIM divulgadas en el presente documento comprenden una sustitución de SEQ ID NO: 3 (DDKTLD; aminoácidos 24-29 con respecto a SEQ ID NO: 13) con SEQ ID NO: 4 (EGDS). Esta sustitución está presente en la secuencia de referencia SEQ ID NO: 16 y da como resultado que las variantes de GAIM de la invención tengan una variante de GAIM de conformación abierta (“abierta” o “desbloqueada”).

Las variantes de GAIM de la invención también incluyen al menos un conjunto adicional de cambios de aminoácidos seleccionados de (i) cambios alternativos que desinmunizan el epítomo 1 de células T, (ii) cambios que desinmunizan el epítomo 2 de células T y (iii) cambios estabilizadores de N2.

En algunas realizaciones, el al menos otro conjunto de cambios de aminoácidos aumenta la afinidad por el amiloide mientras todavía se desinmuniza en el epítomo 1 de células T. Con referencia a SEQ ID NO: 16, el epítomo 1 de células T desinmunizadas abarca desde los aminoácidos G47 hasta H55. El H55 en esa secuencia provoca la desinmunización; g3p de tipo silvestre (en la que el epítomo 1 de células T no está desinmunizado) tiene una treonina en la posición correspondiente. Aunque la afinidad por el amiloide sigue siendo significativa para las variantes del polipéptido g3p que comprenden el cambio de treonina a histidina en el aminoácido 55 de SEQ ID NO: 16, esta afinidad está algo reducida con relación al tipo silvestre. De manera interesante, se ha notificado que la secuencia YGT, que está presente en g3p nativa, es un motivo de unión a ToIA (S Pommier *et al.*, *J. Bacteriol.* (2005), 187 (21), págs. 7526-34). Sin estar ligados por la teoría, se cree que la unión GAIM-amiloide puede requerir interacciones de aminoácidos similares a la unión de g3p-ToIA. Por lo tanto, se exploró la regeneración de la secuencia 53YGT55 en SEQ ID NO: 16 haciendo una sustitución H55T (por ejemplo, revirtiendo a la secuencia del epítomo 1 de células T de tipo silvestre)

y buscando una sustitución alternativa en el epítipo de células T ahora regenerado que afectaría a la desinmunización. Se encontró que una sustitución de T50 provoca la desinmunización del epítipo 1 de células T sin afectar a la afinidad por el amiloide. Por lo tanto, en algunas realizaciones, una variante de GAIM de la invención comprende una sustitución de T50 acompañada de una sustitución H55T. En algunos aspectos de estas realizaciones, la sustitución de T50 es T50R, T50K, T50G o T50H. En al menos un aspecto de estas realizaciones, la sustitución de T50 es T50H.

En algunas realizaciones, el al menos otro conjunto de cambios de aminoácidos desinmuniza el epítipo 2 de células T sin alterar significativamente la afinidad por el amiloide. En SEQ ID NO: 16 de referencia, el epítipo 2 de células T abarca desde el aminoácido M134 hasta N142 (véase la patente estadounidense n.º 9.988.444 B2 y la publicación de patente estadounidense US 2018/0207231 A1, cada una incorporada como referencia en su totalidad), y no cambia en comparación con la correspondiente secuencia de g3p de tipo silvestre. Antes de la presente invención, no se había podido desinmunizar este epítipo sin una reducción significativa en la unión a amiloide y/o una disminución significativa en la estabilidad del GAIM resultante. Ahora se ha descubierto que la sustitución de N142 y/o N137 con otro aminoácido desinmuniza el epítipo 2 de células T sin un efecto significativo sobre la unión a o estabilidad del amiloide. Por lo tanto, en algunas realizaciones, una variante de GAIM de la invención comprende una sustitución de N142. En algunos aspectos de estas realizaciones, la sustitución de N142 es N142A. En realizaciones alternativas, una variante de GAIM de la invención comprende una sustitución de N137. En algunos aspectos de estas realizaciones, la sustitución de N137 es N137G. En otras realizaciones alternativas, una variante de GAIM de la invención comprende una sustitución de N137 y una sustitución de N142. En algunos aspectos de estas realizaciones, la sustitución de N137 es N137G y la sustitución de N142 es N142A.

En algunas realizaciones, el al menos otro conjunto de cambios de aminoácidos aumenta la estabilidad de N2. Estos cambios se dirigen a uno o más de los denominados bucles de plegado lento presentes en SEQ ID NO: 16, los cuales abarcan los aminoácidos 135-138 (FQNN; SEQ ID NO: 5; Giro 1), 143-146 (RQGA; SEQ ID NO: 6; giro 2) y 156-162 (QGTDPVK; SEQ ID NO: 7; giro 3), como se representa en la figura 3C. Los inventores han descubierto que ciertas sustituciones y/o deleciones de aminoácidos en una o más de estas regiones aumentarán la estabilidad de N2 en un GAIM. Por lo tanto, en algunas realizaciones, al menos otro conjunto de cambios de aminoácidos se selecciona de: (i) N137G; (ii) R143V, Q144N y, opcionalmente, A146V, A146T o A146K. Como se proporcionó anteriormente, la sustitución N137G que estabiliza N2 al eliminar el bucle de plegado lento en el giro 1 también desinmuniza el epítipo 2 de células T. En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM comprende cambios de aminoácidos en solo uno del giro 1, giro 2 y giro 3, por ejemplo, uno de: (i) N137G; (ii) R143V, Q144N y, opcionalmente, A146V, A146T o A146K; y (iii) V161G, deleción de T158, D159 y P160, opcionalmente, Q156V o Q156Y y, opcionalmente, G157N. En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM comprende cambios de aminoácidos en al menos dos de los giros, por ejemplo, dos de (i) N137G; (ii) R143V, Q144N y, opcionalmente, A146V, A146T o A146K; y (iii) V161G, deleción de T158, D159 y P160, opcionalmente, Q156V o Q156Y y, opcionalmente, G157N. En algunos aspectos de estas realizaciones, el cambio de aminoácido es N137G, lo que da como resultado SEQ ID NO: 8 en los aminoácidos 135-138. En algunos aspectos de estas realizaciones, el cambio de aminoácido es R143V, Q144N y A146V, lo que da como resultado SEQ ID NO: 9 en los aminoácidos 143-146. En algunos aspectos de estas realizaciones, el cambio de aminoácido es la deleción de T158, D159 y P160, y la sustitución V161G, lo que da como resultado SEQ ID NO: 10 como reemplazo de los aminoácidos 156-162. En al menos un aspecto de estas realizaciones, la variante de GAIM no comprende cambios de aminoácidos en los tres giros.

En algunas realizaciones, un polipéptido de la invención comprende una variante de GAIM que tiene al menos un conjunto de cambios de aminoácidos seleccionados de cualquiera de los cambios que desinmunizan el epítipo 1 de células T alternativos descritos anteriormente y al menos un conjunto de cambios de aminoácidos seleccionados de cualquiera de los cambios que desinmunizan el epítipo 2 de células T descritos anteriormente.

En algunas realizaciones, las variantes de GAIM tienen al menos un conjunto de cambios de aminoácidos seleccionados de cualquiera de los cambios que desinmunizan el epítipo 1 de células T alternativos descritos anteriormente y al menos un conjunto de cambios de aminoácidos seleccionado de cualquiera de los cambios estabilizadores de N2 descritos anteriormente.

En algunas realizaciones, la variante de GAIM tiene al menos un conjunto de cambios de aminoácidos seleccionados de cualquiera de los cambios que desinmunizan el epítipo 2 de células T descritos anteriormente y al menos un conjunto de cambios de aminoácidos seleccionados de cualquiera de los cambios estabilizadores de N2 descritos anteriormente.

En algunas realizaciones, la variante de GAIM tiene al menos un conjunto de cambios de aminoácidos seleccionados de cualquiera de los cambios que desinmunizan el epítipo 1 de células T alternativos descritos anteriormente, al menos un conjunto de cambios de aminoácidos seleccionados de cualquiera de los cambios que desinmunizan el epítipo 2 de células T descritos anteriormente y al menos un conjunto de cambios de aminoácidos seleccionados de cualquiera de los cambios estabilizadores de N2 descritos anteriormente.

La elección del conjunto específico de cambios de aminoácidos para cada uno de los tipos de cambios mencionados anteriormente puede realizarse a partir de cualquiera de los cambios descritos en el presente documento para ese

tipo dado. En la tabla 1 pueden encontrarse ejemplos no limitativos de conjuntos de cambios de aminoácidos.

Tabla 1. Mutaciones de fusión GAIM-Ig abierta y estabilizada en relación con SEQ ID NO: 16

Proteína de fusión GAIM-Ig	SEQ ID NO:	Mutación/ mutaciones del epítipo 1 de células T *	Mutación/ mutaciones del epítipo 2 de células T	Mutación/ mutaciones estabilizadoras de N2	Mutación/ mutaciones de señal de glicosilación ***
PB108	29	Ninguna	N137G**	N137G	Ninguna
PB122	30	Ninguna	Ninguna	R143V Q144N A146V	Ninguna
PB116	31	Ninguna	N137G N142A	N137G	Ninguna
PB114	32	Ninguna	N142A	R143V Q144N A146V	Ninguna
PB109	33	T50H H55T	N137G N142A	N137G	Ninguna
PB110	34	T50H H55T	N142A	R143V Q144N A146V	Ninguna
PB105	35	T50H H55T	N137G	N137G	Ninguna
PB127	36	T50H H55T	N137G	N137G	N38A

5 * El epítipo 1 de células T de SEQ ID NO: 16 se desinmuniza mediante una sustitución T55H con respecto a g3p de tipo silvestre. Las mutaciones en el epítipo 1 de células T en las fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas representan sustituciones desinmunizantes alternativas.

10 ** La sustitución N137G desinmuniza el epítipo 2 de células T y estabiliza el dominio N2.

15 *** SEQ ID NO: 16 está desglicosilada por una mutación T40G con respecto a g3p de tipo silvestre. Las mutaciones en la señal de glicosilación potencial en las fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas representan sustituciones desglicosilantes adicionales.

20 Los polipéptidos de la invención comprenden una variante de GAIM desglicosilada. La secuencia de referencia SEQ ID NO: 16 está desglicosilada porque comprende una mutación T40G con respecto a g3p de tipo silvestre, alterando así la señal de glicosilación NAT nativa a NAG. Pueden encontrarse ejemplos de otros mutantes y/o variantes de g3p desglicosilados en la solicitud de patente estadounidense US 2018/0207231 A1. Sin embargo, también son posibles variantes de GAIM que tienen mutaciones desglicosilantes diferentes y/o adicionales en la señal de glicosilación nativa. Por ejemplo, la secuencia de tres aminoácidos NX(T/S), donde X es cualquier aminoácido, es una señal de glicosilación conocida. La sustitución de la asparagina (N) en tal secuencia con cualquier aminoácido que no sea cisteína destruirá la señal de glicosilación. De manera similar, la sustitución de treonina (T) o serina (S) en tal secuencia con cualquier aminoácido que no sea cisteína destruirá la señal de glicosilación.

25 Por tanto, en algunas realizaciones, una variante de GAIM descrita en el presente documento comprende una sustitución de N38 con cualquier aminoácido distinto de cisteína en comparación con SEQ ID NO: 16, y comprende además uno o más de un cambio que desinmuniza el epítipo 1 de células T alternativo, un cambio que desinmuniza el epítipo 2 de células T y/o un cambio estabilizador de N2. En algunos aspectos de estas realizaciones, la sustitución de N38 es N38A. En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM comprende además una sustitución de G40 con cualquier aminoácido distinto de cisteína.

30 En algunas realizaciones alternativas, una variante de GAIM descrita en el presente documento comprende una sustitución de G40 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, treonina o serina en comparación con SEQ ID NO: 16, y además comprende uno o más de un cambio que desinmuniza el epítipo 1 de células T, un cambio que desinmuniza el epítipo 2 de células T y/o un cambio estabilizador de N2.

35 SEQ ID NO: 16 incluye los aminoácidos N-terminales M1 y A2. La producción recombinante de GAIM en líneas de células animales puede dar como resultado polipéptidos a los que les falta M1 o tanto M1 como A2 (un "truncamiento N-terminal"). Tales truncamientos N-terminales no afectan a la actividad de unión a amiloide. Por lo tanto, en algunas realizaciones, una variante de GAIM carece opcionalmente del aminoácido 1 (Δ M1) o ambos aminoácidos 1 y 2 (Δ M1 y Δ A2) de SEQ ID NO: 16, además de comprender uno o más de un cambio que desinmuniza el epítipo 1 de células T, un cambio que desinmuniza el epítipo 2 de células T y/o un cambio estabilizador de N2. Tal como se usa en el

presente documento, una variante de GAIM que carece del aminoácido 1 o tanto del aminoácido 1 como del 2 puede denominarse un truncamiento N-terminal (es decir, eliminación después de la traducción) o una mutación por delección.

5 En algunas realizaciones, la variante de GAIM es una variante de SEQ ID NO: 16 que comprende la sustitución N137G. En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM carece del aminoácido 1 (por ejemplo, $\Delta M1$). En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM carece de los aminoácidos 1 y 2 (por ejemplo, $\Delta M1$ y $\Delta A2$). En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM comprende además una sustitución de N38 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, una sustitución de G40 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, treonina o serina, o tanto una sustitución de N38 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, como una sustitución de G40 con cualquier aminoácido que no sea cisteína. En al menos un aspecto de estas realizaciones, la sustitución de N38 es N38A.

15 En algunas realizaciones, la variante de GAIM es una variante de SEQ ID NO: 16 que comprende R143V, Q144N y, opcionalmente, A146V, A146T o A146K. En determinadas realizaciones, la variante de GAIM es una variante de SEQ ID NO: 16 que comprende R143V, Q144N y A146V. En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM carece adicionalmente del aminoácido 1 (por ejemplo, $\Delta M1$). En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM carece además de los aminoácidos 1 y 2 (por ejemplo, $\Delta M1$ y $\Delta A2$). En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM comprende además una sustitución de N38 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, una sustitución de G40 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, treonina o serina, o tanto una sustitución de N38 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, como una sustitución de G40 con cualquier aminoácido que no sea cisteína. En al menos un aspecto de estas realizaciones, la sustitución de N38 es N38A.

25 En algunas realizaciones, la variante de GAIM es una variante de SEQ ID NO: 16 que comprende una sustitución de T50 con cualquier otro aminoácido, la sustitución H55T y la sustitución N137G. En al menos un aspecto de estas realizaciones, la sustitución de T50 se selecciona de T50H, T50G, T50K y T50R. En al menos un aspecto de estas realizaciones, la sustitución de T50 es T50H. En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM además (i) comprende una sustitución N142A; (ii) comprende una mutación desglucosilante de N38 y/o G40; (iii) carece del aminoácido 1 o tanto del aminoácido 1 como del aminoácido 2; o (iv) cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, en algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM carece del aminoácido 1 (por ejemplo, $\Delta M1$). En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM carece de los aminoácidos 1 y 2 (por ejemplo, $\Delta M1$ y $\Delta A2$). En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM comprende además una sustitución de N38 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, una sustitución de G40 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, treonina o serina, o tanto una sustitución de N38 con cualquier aminoácido que no sea cisteína como una sustitución de G40 con cualquier aminoácido que no sea cisteína. En al menos un aspecto de estas realizaciones, la sustitución de N38 es N38A.

40 En ciertas realizaciones, la variante de GAIM es una variante de SEQ ID NO: 16 que comprende las sustituciones N137G y N142A. En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM además (i) comprende una sustitución de T50 con cualquier otro aminoácido, así como la sustitución H55T; (ii) comprende una mutación desglucosilante de N38 y/o G40; (iii) carece del aminoácido 1 o de ambos aminoácidos 1 y 2; o (iv) cualquier combinación de los mismos. En ciertos aspectos de estas realizaciones, la sustitución de T50 se selecciona de T50H, T50G, T50K y T50R. En al menos un aspecto de estas realizaciones, la sustitución de T50 es T50H. En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM carece del aminoácido 1 (por ejemplo, $\Delta M1$). En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM carece de los aminoácidos 1 y 2 (por ejemplo, $\Delta M1$ y $\Delta A2$). En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM comprende además una sustitución de N38 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, una sustitución de G40 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, treonina o serina, o tanto una sustitución de N38 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, como una sustitución de G40 con cualquier aminoácido que no sea cisteína. En al menos un aspecto de estas realizaciones, la sustitución de N38 es N38A.

50 En ciertas realizaciones, la variante de GAIM es una variante de SEQ ID NO: 16 que comprende las siguientes sustituciones: N142A, R143V, Q144N y, opcionalmente, A146V, A146T o A146K. En ciertas realizaciones, la variante de GAIM es una variante de SEQ ID NO: 16 que comprende las siguientes sustituciones: N142A, R143V, Q144N y A146V. En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM además (i) comprende una sustitución de T50 con cualquier otro aminoácido, así como la sustitución H55T; (ii) comprende una mutación desglucosilante de N38 y/o G40; (iii) carece del aminoácido 1 o de ambos aminoácidos 1 y 2; o (iv) cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos de estas realizaciones, la sustitución de T50 se selecciona de T50H, T50G, T50K y T50R. En al menos un aspecto de estas realizaciones, la sustitución de T50 es T50H. En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM carece del aminoácido 1 ($\Delta M1$). En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM carece de los aminoácidos 1 y 2 ($\Delta M1$ y $\Delta A2$). En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM comprende además una sustitución de N38 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, una sustitución de G40 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, treonina o serina, o tanto una sustitución de N38 con cualquier aminoácido que no sea cisteína como una sustitución de G40 con cualquier aminoácido que no sea cisteína. En al menos un aspecto de estas realizaciones, la sustitución de N38 es N38A.

En ciertas realizaciones, la variante de GAIM es una variante de SEQ ID NO: 16 que comprende las siguientes sustituciones: Δ T158, Δ D159, Δ P160, V161G y, opcionalmente, (i) Q156V o Q156Y y/o (ii) G157N. En ciertos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM es una variante de SEQ ID NO: 16 que comprende las siguientes sustituciones: Δ T158, Δ D159, Δ P160 y V161G. En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM además (i) comprende una sustitución de T50 con cualquier otro aminoácido, así como la sustitución H55T; (ii) comprende una mutación desglucosilante de N38 y/o G40; (iii) carece del aminoácido 1 o de ambos aminoácidos 1 y 2; o (iv) cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos de estas realizaciones, la sustitución de T50 se selecciona de T50H, T50G, T50K y T50R. En al menos un aspecto de estas realizaciones, la sustitución de T50 es T50H. En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM carece del aminoácido 1 (Δ M1). En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM carece de los aminoácidos 1 y 2 (Δ M1 y Δ A2). En algunos aspectos de estas realizaciones, la variante de GAIM comprende además una sustitución de N38 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, una sustitución de G40 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, treonina o serina, o tanto una sustitución de N38 con cualquier aminoácido que no sea cisteína como una sustitución de G40 con cualquier aminoácido que no sea cisteína. En al menos un aspecto de estas realizaciones, la sustitución de N38 es N38A.

En al menos una realización, un polipéptido de la presente invención comprende una variante de GAIM que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19. En al menos una realización, un polipéptido de la presente invención comprende una variante de GAIM que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20. En al menos una realización, un polipéptido de la presente invención comprende una variante de GAIM que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21. En al menos una realización, un polipéptido de la presente invención comprende una variante de GAIM que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22. En al menos una realización, un polipéptido de la presente invención comprende una variante de GAIM que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23. En al menos una realización, un polipéptido de la presente invención comprende una variante de GAIM que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24. En al menos una realización, un polipéptido de la presente invención comprende una variante de GAIM que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25. En al menos una realización, un polipéptido de la presente invención comprende una variante de GAIM que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

Cualquiera de las variantes de GAIM descritas anteriormente puede fusionarse en el extremo C-terminal, directamente o mediante un enlazador corto, a una región constante de inmunoglobulina, para producir una proteína de fusión GAIM-Ig. La región constante de inmunoglobulina de las proteínas de fusión GAIM-Ig descritas en el presente documento puede ser la región constante de inmunoglobulina de IgG (incluidas IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), IgA, IgD, IgE o IgM. En algunos aspectos, la región constante de inmunoglobulina es IgG. En ciertos aspectos, la IgG es IgG1. En otros aspectos, la IgG es IgG2. En algunas realizaciones, la región constante de inmunoglobulina es una región constante de inmunoglobulina humana. En algunas realizaciones, la región constante de inmunoglobulina es la porción Fc de una IgG humana, o un fragmento de la misma. Las porciones Fc de una IgG humana adecuadas para las proteínas de fusión de la invención incluyen porciones Fc de tipo silvestre o modificadas. Por ejemplo, una porción Fc modificada adecuada de una IgG humana puede estabilizar la proteína de fusión y/o aumentar su semivida con respecto a Fc de tipo silvestre. Los ejemplos no limitativos de Fc modificado incluyen los divulgados en la patente estadounidense n.º 7.083.784, la patente estadounidense n.º 7.217.797, la patente estadounidense n.º 7.217.798, la solicitud de patente estadounidense n.º 14/214.146 y el documento WO-1997034631. En al menos una realización, la región constante de inmunoglobulina es la porción Fc de IgG1 humana. En al menos una realización, la región constante de inmunoglobulina es la porción Fc de IgG2 humana. En algunas realizaciones, la región constante de inmunoglobulina de la proteína de fusión GAIM-Ig comprende una lisina C-terminal (por ejemplo, K485). En otras realizaciones, la fusión GAIM-Ig carece de una lisina C-terminal (por ejemplo, Δ K485).

En algunas realizaciones, la proteína de fusión GAIM-Ig consiste esencialmente en un polipéptido que comprende cualquier variante de GAIM descrita en el presente documento y la porción Fc de una IgG humana (por ejemplo, IgG1 humana). En al menos una realización, la proteína de fusión GAIM-Ig consiste esencialmente en una secuencia al menos el 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la descrita por SEQ ID NO: 19 y la porción Fc de una IgG humana (por ejemplo, IgG1 humana). En algunos aspectos de esta realización, la secuencia de aminoácidos de la porción de GAIM de la proteína de fusión GAIM-Ig difiere de la descrita por SEQ ID NO: 19 en 10-15, 1-10 o 1-5 sustituciones conservadoras. En otros aspectos de esta realización, la proteína de fusión GAIM-Ig consiste esencialmente en SEQ ID NO: 19 y la porción Fc de una IgG humana (por ejemplo, IgG1 humana). Por ejemplo, en algunos aspectos, la proteína de fusión GAIM-Ig consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 (PB108). En otros aspectos de esta realización, la proteína de fusión GAIM-Ig consiste esencialmente en una variante de SEQ ID NO: 29 en la que la variante carece del aminoácido 1 (Δ M1), los aminoácidos 1 y 2 (Δ M1 y Δ A2), el aminoácido 485 (Δ K485), los aminoácidos 1 y 485 (Δ M1 y Δ K485) o los aminoácidos 1, 2 y 485 (Δ M1, Δ A2 y Δ K485).

En al menos una realización, la proteína de fusión GAIM-Ig consiste esencialmente en una secuencia al menos el 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la descrita por SEQ ID NO: 20 y la porción Fc de una IgG humana (por ejemplo, IgG1 humana). En algunos aspectos de esta realización, la secuencia de aminoácidos de la porción de GAIM de la proteína de fusión GAIM-Ig difiere de la descrita por SEQ ID NO: 20 en 10-15, 1-10 o 1-5 sustituciones conservadoras. En otros aspectos de esta realización, la proteína de fusión GAIM-Ig consiste esencialmente en SEQ

conservadoras. En otros aspectos de esta realización, la proteína de fusión GAIM-Ig consiste esencialmente en SEQ ID NO: 26 y la porción Fc de una IgG humana (por ejemplo, IgG1 humana). Por ejemplo, en algunos aspectos, la proteína de fusión GAIM-Ig consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 (PB127). En otros aspectos de esta realización, la proteína de fusión GAIM-Ig consiste esencialmente en una variante de SEQ ID NO: 36 en la que la variante carece del aminoácido 1 ($\Delta M1$), los aminoácidos 1 y 2 ($\Delta M1$ y $\Delta A2$), el aminoácido 485 ($\Delta K485$), los aminoácidos 1 y 485 ($\Delta M1$ y $\Delta K485$) o los aminoácidos 1, 2 y 485 ($\Delta M1$, $\Delta A2$ y $\Delta K485$).

La porción de GAIM y la porción de Ig de las fusiones GAIM-Ig descritas en el presente documento pueden conectarse por un enlazador pequeño. En algunas realizaciones, el enlazador pequeño es rico en glicina, serina y/o treonina, comprendiendo al menos el 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de glicina, serina y/o treonina. En algunas realizaciones, el enlazador pequeño comprende al menos o aproximadamente el 50 %, 55 %, 60 %, 70 % o 75 % de glicina, serina y/o treonina. En algunas realizaciones, el enlazador pequeño está compuesto sustancial o completamente por glicina, serina y/o treonina. Un enlazador pequeño de una fusión GAIM-Ig puede tener hasta 25 aminoácidos de longitud, por ejemplo, de 1 a 5 aminoácidos de longitud, de 1 a 20 aminoácidos de longitud, de 5 a 10 aminoácidos de longitud, de 5 a 25 aminoácidos de longitud o de 10 a 25 aminoácidos de longitud. Los enlazadores pequeños pueden tener, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 aminoácidos. Idealmente, el enlazador pequeño no contiene un epítipo de células T humanas ni crea un epítipo de células T humanas con o bien la variante de GAIM o bien el dominio Fc al que está unido. Los enlazadores pequeños a modo de ejemplo incluyen enlazadores que tienen varios números de repeticiones de la secuencia GGGGS (4GS; SEQ ID NO: 27) o GGGG (3GS; SEQ ID NO: 28), tales como de 2, 3, 4, a 5 repeticiones de tal secuencia. Los enlazadores pequeños a modo de ejemplo pueden incluir uno o más residuos de lisina. Otros enlazadores pequeños a modo de ejemplo incluyen la secuencia de aminoácidos ARS.

Las fusiones GAIM-Ig descritas en el presente documento demuestran varias ventajas sobre la técnica anterior. Estudios dirigidos a identificar las formas patológicas de $A\beta$ en el cerebro con enfermedad de Alzheimer (AD) han demostrado que tanto la placa insoluble como el $A\beta$ soluble consisten en una población heterogénea de péptidos $A\beta$ truncados de manera N- y C-terminal (Wildburger *et al.*, (2017) *Sci Rep* 7: 9520) que forma conformaciones estructuralmente diversas (Condello *et al.* (2018) *PNAS*, 115: E782-91; Rasmussen *et al.* (2017) *PNAS*, 114: 13018-23; Liu *et al.* (2016) *Sci Rep*, 6: 33079). También se observa que la mayoría de los fragmentos de $A\beta$ truncados de manera N-terminal constituyen la parte principal de la placa amiloide (Wildburger *et al.*, (2017) *Sci Rep* 7: 9520). Sin embargo, la mayoría de las terapias relacionadas con anticuerpos contra la agregación o el plegamiento incorrecto de amiloide han fracasado en la práctica clínica, al menos en parte, debido a su incapacidad para acoplarse eficazmente con formas de amiloide truncadas o modificadas de manera N-terminal. Las fusiones GAIM-Ig de la invención abordan la necesidad previamente no satisfecha de una composición que pueda dirigirse a una variedad de proteínas amiloides, ya que estas fusiones son capaces de acoplarse a diversos agregados de $A\beta$, incluso agregados que tienen diferentes morfologías y propiedades de agregación.

Las fusiones GAIM-Ig divulgadas en el presente documento se unen a, entre otros agregados, los agregados de $A\beta$ 11-42 truncados y/o agregados de $A\beta$ de piro-glutamato modificados postraduccionally, ambos de los cuales son clínicamente relevantes para la enfermedad de Alzheimer. Tal como se muestra más adelante en las tablas 2 y 3, las fusiones GAIM-Ig de la invención se dirigen a múltiples tipos de proteína amiloide, incluidos, pero sin limitación, agregados de $A\beta$, agregados de $A\beta$ truncados de manera N-terminal, tau, múltiples confómeros de transtiretina (TTR) y diversas morfologías de agregados de cadena ligera de inmunoglobulina (LC). Estas dianas incluyen proteína amiloide que se encuentra en pacientes con riesgo o que padecen las enfermedades descritas en el presente documento.

Las terapias relacionadas con anticuerpos de la técnica anterior también pueden fallar en la práctica clínica porque fallan en bloquear la agregación de tau fosforilada y/o fallan en bloquear la propagación de tau de una región del cerebro a otra. Las fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas de la presente invención abordan esta necesidad. Las fusiones GAIM-Ig de la invención causan la remodelación de tau, evitando así que los agregados de tau siembren tau soluble y bloqueando la propagación de agregados de tau.

Tomadas en conjunto, las fusiones GAIM-Ig divulgadas en el presente documento presentan un enfoque único para prevenir o eliminar agregados de amiloide patológicos. Con relación a las alternativas de la técnica anterior, las fusiones de GAIM abiertas y estabilizadas descritas en el presente documento muestran mayor potencia, estabilidad estructural y especificidad por amiloide, incluidas tanto fibras de $A\beta$ como tau, y también están parcial o totalmente desimmunizadas.

Preparación de polipéptidos

Los polipéptidos de la invención (por ejemplo, polipéptidos que comprenden una o más variantes de GAIM, incluidas proteínas de fusión) pueden sintetizarse usando técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, los polipéptidos de la invención pueden sintetizarse de manera recombinante en células (véanse, por ejemplo, Sambrook *et al.* 1989, *Molecular Cloning A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, NY y Ausubel *et al.* 1989, *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates y Wiley Interscience, NY). Alternativamente, los polipéptidos de la

invencción pueden sintetizarse usando métodos de síntesis conocidos tales como síntesis en fase sólida. En la técnica se conocen bien técnicas de síntesis (véanse, por ejemplo, Merrifield, 1973, *Chemical Polypeptides*, (Katsoyannis y Panayotis eds.) págs. 335-61; Merrifield 1963, *J. Am. Chem. Soc.* 85: 2149; Davis *et al.* 1985, *Biochem. Intl.* 10:394; Finn *et al.* 1976, *The Proteins* (3ª ed.) 2:105; Erikson *et al.* 1976, *The Proteins* (3ª ed.) 2:257; la patente estadounidense n.º 3.941.763. Alternativamente, el constructo final puede compartir esencialmente la misma función que una proteína de fusión producida de manera recombinante, pero simplemente puede producirse usando técnicas no recombinantes, tales como química de ligación. Los componentes de las proteínas de fusión pueden prepararse usando la misma metodología general descrita para la expresión de g3p y mutaciones de g3p.

En algunas realizaciones, el polipéptido puede fusionarse con una secuencia marcadora, tal como un péptido que facilita la purificación del polipéptido fusionado (o bien solo o bien adicionalmente a la fusión con otra proteína o la incorporación de una molécula portadora). La secuencia de aminoácidos marcadora puede ser un péptido de hexahistidina (SEQ ID NO: 53) tal como la etiqueta proporcionada en un vector pQE (Qiagen, Mississauga, Ontario, Canadá), entre otros, muchos de los cuales están disponibles comercialmente. Como se describe en Gentz *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1989) 86: 821-824, por ejemplo, la hexahistidina (SEQ ID NO: 53) proporciona una purificación conveniente de la proteína de fusión. Otra etiqueta peptídica útil para la purificación, la etiqueta de hemaglutinina (HA), corresponde a un epítipo derivado de la proteína HA de influenza (Wilson *et al.*, (1984) *Cell* 37:767).

Composiciones farmacéuticas

En algunas realizaciones, la invencción proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquier polipéptido que comprenda una variante de GAIM descrita en el presente documento, opcionalmente junto con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Una "composición farmacéutica" se refiere a una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición tal como se describe en el presente documento con un portador y/o excipiente fisiológicamente adecuado. Una composición farmacéutica no causa una irritación significativa a un organismo. Las frases "portador fisiológicamente adecuado" y "portador farmacéuticamente aceptable" pueden usarse indistintamente para referirse a un portador o diluyente que no causa irritación significativa a un organismo y no anula la actividad biológica ni las propiedades de la composición administrada. El término "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar adicionalmente la administración de un principio activo. Los ejemplos, sin limitación, incluyen solución salina, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales, polietilenglicoles y tensioactivos, incluido, por ejemplo, polisorbato 20.

Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invencción pueden formularse de una manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares, que facilitan el procesamiento de los principios activos en composiciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida y de la naturaleza de la composición administrada (por ejemplo, el tamaño y la solubilidad del polipéptido). En un aspecto de estas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para inyección o infusión en el torrente sanguíneo de un paciente. En otro aspecto de estas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración directa al cerebro o al sistema nervioso central del paciente, por ejemplo, mediante inyección intramedular, intratecal o intraventricular directa.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden formularse para administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de la composición en forma soluble en agua. Adicionalmente, pueden prepararse suspensiones de los principios activos como suspensiones de inyección oleosas o basadas en agua. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como oleato de etilo, triglicéridos o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados (por ejemplo, tensioactivos tales como polisorbato (Tween 20)) que aumentan la solubilidad de los principios activos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas. Puede usar un agente a base de proteínas como, por ejemplo, albúmina para prevenir la adsorción del polipéptido de la invencción a la superficie de administración (es decir, bolsa IV, catéter, aguja, etc.).

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden formularse combinando los polipéptidos descritos en el presente documento con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica.

Las formulaciones pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en viales, ampollas o en contenedores de múltiples dosis con, opcionalmente, un conservante añadido. Las composiciones pueden ser suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formas de dosificación individuales pueden estar en forma líquida o sólida. Las formas de dosificación individuales pueden administrarse directamente a un paciente sin modificación o pueden diluirse o reconstituirse antes de la administración. En ciertas realizaciones, puede administrarse una forma de dosificación individual en forma de bolo, por ejemplo, inyección individual, dosis oral individual, incluida una dosis oral que comprende múltiples comprimidos, cápsulas, píldoras, etcétera. En realizaciones

alternativas, puede administrarse una forma de dosificación individual durante un período de tiempo, tal como por infusión, o mediante una bomba implantada, tal como una bomba ICV. En la última realización, la forma de dosificación individual puede ser una bolsa de infusión o un depósito de bomba precargado con la cantidad apropiada de un polipéptido que comprende una variante de GAIM. Alternativamente, la bolsa de infusión o el depósito de bomba pueden prepararse justo antes de la administración a un paciente mezclando una dosis apropiada del polipéptido que comprende una variante de GAIM con la bolsa de infusión o la disolución del depósito de bomba.

Pueden encontrarse técnicas para la formulación de fármacos, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pa., última edición, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr el propósito previsto.

La determinación de una cantidad terapéutica o diagnósticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles cerebrales del vehículo de presentación en fago que sean suficientes para tratar o diagnosticar una enfermedad, trastorno o afección cerebral particular (concentración mínima eficaz, MEC). La MEC variará para cada preparación, pero puede estimarse a partir de datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para lograr la MEC dependerán de las características individuales.

Los intervalos de dosificación también pueden determinarse usando el valor de la MEC. Las preparaciones deben administrarse usando un régimen que mantenga los niveles cerebrales por encima de la MEC durante el 10-90 % del tiempo, preferiblemente entre el 30-90 % del tiempo y lo más preferiblemente el 50-90 % del tiempo.

Dependiendo de la gravedad y la capacidad de respuesta de la enfermedad que va a tratarse, la dosificación puede ser de una o una pluralidad de administraciones, con un curso de tratamiento que dura desde varios días hasta varias semanas o hasta que se efectúa la curación o se logra la disminución del estado patológico.

La cantidad de una composición que va a administrarse dependerá, por supuesto, del sujeto que esté tratándose o diagnosticándose, la gravedad de la afección, el juicio del médico que prescribe, etcétera.

Si se desea, las composiciones de la presente invención pueden presentarse en un paquete o dispositivo dispensador, tal como un kit aprobado por la FDA, que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el principio activo. El paquete puede comprender, por ejemplo, una hoja de metal o plástico, como un paquete de blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración. En el paquete o dispensador también puede incorporarse un aviso asociado con el recipiente en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma de las composiciones o la administración humana o veterinaria. Tal aviso, por ejemplo, puede ser un etiquetado aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos para fármacos con receta o un prospecto de producto aprobado. También pueden prepararse composiciones que comprenden una preparación de la invención formulada en un portador farmacéutico compatible, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una enfermedad indicada, tal como se detalla adicionalmente en el presente documento.

Usos terapéuticos

Otro aspecto de la invención se refiere a cualquiera de los polipéptidos, moléculas de ácido nucleico o composiciones de la invención, para su uso en el tratamiento de una o más enfermedades asociadas con proteínas amiloides mal plegadas y/o agregadas, incluidas, pero no sin limitarse a, aquellas enfermedades que implican cualquiera de: transtiretina, cadena ligera de inmunoglobulina (κ o λ), fA β 42, f α syn, fNM o ftau.

En el contexto de los tratamientos, los términos "paciente", "sujeto" y "receptor" se usan indistintamente e incluyen seres humanos, así como otros mamíferos. En algunas realizaciones, un paciente es un ser humano que es positivo para un biomarcador asociado con una enfermedad de plegamiento incorrecto de proteínas. En una realización, el paciente presenta depósitos de β -amiloides detectados por obtención de imágenes de PET con florbetapir.

El término "tratar" y sus afines se refieren a reducir, ralentizar o revertir la progresión de una enfermedad en un paciente que presenta uno o más síntomas clínicos de una enfermedad. "Tratar" también se refiere a reducir, ralentizar o revertir los síntomas de una enfermedad en un paciente que presenta uno más de los síntomas clínicos de una enfermedad. En una realización, el paciente presenta depósitos de β -amiloides tal como se detectó mediante la obtención de imágenes de PET con florbetapir y el tratamiento reduce el número de depósitos de β -amiloides. En una realización, el paciente presenta depósitos de β -amiloides tal como se detectó por el polipéptido o las composiciones polipeptídicas

de la presente invención y el número de depósitos de β -amiloide se reduce o se mantiene mediante el tratamiento. En otra realización, el paciente presenta cualquier tipo de depósito de amiloide tal como se detectó por la obtención de imágenes por PET y el tratamiento mejora la función cognitiva del paciente. La mejora de la función cognitiva puede evaluarse mediante los métodos y pruebas de McKhann *et al.*, *Alzheimer's & Dementia* 7 (3):263-9 (2011).

“Profilaxis” o “prevención” (usados en el presente documento indistintamente) es distinto del tratamiento y se refiere a la administración de un polipéptido, ácido nucleico o composición a un individuo antes de la aparición de cualquier síntoma clínico. Se abarca la profilaxis usando cualquiera de los polipéptidos, ácidos nucleicos o composiciones de los mismos de la presente invención. La profilaxis puede estar implicada en individuos que se sabe que tienen un mayor riesgo de padecer una enfermedad, o que tienen la certeza de desarrollar una enfermedad, únicamente basándose en uno o más marcadores genéticos. Se han identificado muchos marcadores genéticos para las diversas enfermedades de plegamiento incorrecto de proteínas. Por ejemplo, los individuos con una o más de mutación sueca, mutación Indiana o mutación London en hAPP tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer de inicio temprano y, por lo tanto, son candidatos para la profilaxis. Del mismo modo, los individuos con repeticiones CAG de trinucleótidos en el gen de la huntingtina, particularmente aquellos con 36 o más repeticiones, finalmente desarrollarán la enfermedad de Huntington y, por lo tanto, son candidatos para la profilaxis.

Las enfermedades asociadas con o caracterizadas por proteína amiloide mal plegada y/o agregada abarcan enfermedades asociadas con (por ejemplo, causadas o correlacionadas al menos en parte por) proteína amiloide mal plegada, proteína amiloide agregada o tanto proteína amiloide agregada como mal plegada. Los péptidos o proteínas que pueden formar amiloide se describieron anteriormente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el amiloide está formado por A β , que incluye, pero no se limita a A β 40, A β 42, A β 11-42 truncado en N, A β 11-42-Pyro, A β 3-42-Pyro, A β 1-42-E22Q-mutación holandesa, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el amiloide se forma como proteína priónica, por ejemplo, PrP^{Sc}. En algunas realizaciones, el amiloide está formado por transtiretina. En algunas realizaciones, el amiloide está formado por una cadena ligera de inmunoglobulina, por ejemplo, cadena ligera kappa de inmunoglobulina y/o cadena ligera lambda de inmunoglobulina. En algunas realizaciones, el amiloide está formado por tau. En algunas realizaciones, el amiloide está formado por α -sinucleína.

Las enfermedades asociadas con o caracterizadas por proteína amiloide mal plegada y/o agregada se describieron anteriormente. Muchas de las enfermedades por proteínas amiloides mal plegadas y/o agregadas anteriores se producen en el sistema nervioso central (CNS). Ejemplos no limitativos de enfermedades que se producen en el CNS son la enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; demencia frontotemporal (FTD) incluidos aquellos pacientes que tienen los siguientes síndromes clínicos: FTD variante de comportamiento (bvFTD), afasia progresiva no fluente (PNFA) y demencia semántica (SD); degeneraciones lobulares frontotemporales (FTLD); y enfermedad de Huntington. Los polipéptidos, ácidos nucleicos y composiciones de la invención pueden usarse para tratar enfermedades caracterizadas por proteína amiloide mal plegada y/o agregada que se produce en el sistema nervioso central (CNS).

El plegamiento incorrecto y/o la agregación de proteínas también pueden producirse fuera del CNS. La amiloidosis A (AA) (para la cual la proteína precursora es la apolipoproteína de fase aguda sérica, SAA) y el mieloma múltiple (proteínas precursoras de inmunoglobulina de cadena ligera y/o pesada) son dos enfermedades ampliamente conocidas de plegamiento incorrecto de proteína y/o proteína agregada que se producen fuera del CNS. Otros ejemplos incluyen enfermedad que implica amiloide formado por α 2-microglobulina, transtiretina (por ejemplo, FAP, FAC, SSA), AA (apósérica, apolipoproteínas AI, AII y AIV, gelsolina (por ejemplo, forma finlandesa de FAP), cadena ligera de inmunoglobulina (kappa o lambda), lisozima, fibrinógeno, cistatina C (por ejemplo, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, tipo islandés), calcitonina, procalcitonina, polipéptido amiloide de los islotes (por ejemplo, amiloidosis IAPP), factor natriurético auricular, prolactina, insulina, lactahedrina, queratoepitelina, lactoferrina, proteína asociada a ameloblastos odontogénicos y semenogelina I. Los polipéptidos, ácidos nucleicos y composiciones de la invención también pueden usarse para tratar enfermedades que implican plegamiento incorrecto y/o agregación de proteínas que se producen fuera del CNS.

Las enfermedades asociadas con o caracterizadas por proteína amiloide mal plegada y/o agregada también pueden implicar lesiones de tau. Revisado en Lee *et al.*, *Annu. Rev. Neurosci.* 24:1121-159 (2001). Las proteínas tau son proteínas asociadas a microtúbulos que se expresan en axones de neuronas tanto del sistema nervioso central como periférico. Se abarcan tauopatías neurodegenerativas (a veces denominadas tauopatías). Los ejemplos de tauopatías incluyen enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica/complejo de parkinsonismo-demencia, demencia de granos argirófilos, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, demencias frontotemporales incluida demencia frontotemporal con parkinsonismo ligada al cromosoma 17, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, enfermedad de motoneuronas no guameña con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo postencefalítico, angiopatía amiloide cerebral por proteína priónica, giosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda y demencia por ovillos únicamente. Algunas de estas enfermedades también pueden incluir depósitos de péptidos de amiloide β fibrilares. Por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer presenta tanto depósitos de amiloide β como lesiones de tau. De manera similar, las enfermedades mediadas por priones tales como enfermedad

de Creutzfeldt-Jakob, angiopatía amiloide cerebral por proteínas priónicas y síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker también pueden tener lesiones de tau. Por lo tanto, una indicación de que una enfermedad es una "tauopatía" no debe interpretarse como que excluye la enfermedad de otras clasificaciones o agrupaciones de enfermedades neurodegenerativas o de proteínas amiloides mal plegadas y/o agregadas, que se proporcionan simplemente por conveniencia. Los polipéptidos y composiciones de la invención pueden usarse para tratar enfermedades neurodegenerativas, así como también enfermedades que implican lesiones de tau.

En algunas realizaciones, un polipéptido, composición farmacéutica o formulación es para su uso en un método de reducción de amiloide en un paciente que presenta síntomas relacionados con la presencia de amiloide o que es positivo para un biomarcador asociado con una enfermedad de plegamiento incorrecto de proteínas, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una composición o formulación farmacéutica como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, un polipéptido, composición farmacéutica o formulación es para su uso en un método para mantener el nivel de amiloide en un paciente que presenta síntomas relacionados con la presencia de amiloide o que es positivo para un biomarcador asociado con una enfermedad de plegamiento incorrecto de proteínas, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una composición o formulación farmacéutica como se describe en el presente documento. En algunos aspectos de estas realizaciones, el biomarcador es β -amiloide, que puede detectarse con el radiofármaco florbetapir (AV-45, Eli Lilly). En algunos aspectos de estas realizaciones, la vía de administración es inyección o infusión intratecal, inyección o infusión intraventricular directa, inyección o infusión intraparenquimatosa o inyección o infusión intravenosa.

En algunas realizaciones, un polipéptido, composición farmacéutica o formulación es para su uso en un método de desagregación o remodelación de amiloide en un paciente. En algunas realizaciones, un polipéptido, composición farmacéutica o formulación es para su uso en un método para reducir la formación de amiloide en el cerebro. En algunas realizaciones, un polipéptido, composición farmacéutica o formulación de la invención es para su uso en un método para promover la eliminación de amiloide en el cerebro. En algunas realizaciones, un polipéptido, composición farmacéutica o formulación de la invención es para su uso en un método para inhibir la agregación amiloide en el cerebro. En algunas realizaciones, un polipéptido, composición farmacéutica o formulación de la invención es para su uso en un método para eliminar oligómeros tóxicos en el cerebro. En algunas realizaciones, un polipéptido, composición farmacéutica o formulación de la invención es para su uso en un método para prevenir la formación de oligómeros tóxicos en el cerebro. En algunas realizaciones, un polipéptido, composición farmacéutica o formulación de la invención es para su uso en un método para proteger neuronas del daño por amiloide. En algunas realizaciones, un polipéptido, composición farmacéutica o formulación es para su uso en un método para reducir la propagación de célula a célula de agregados de α -sinucleína. En algunas realizaciones, un polipéptido, composición farmacéutica o formulación es para su uso en un método de bloqueo de la propagación de célula a célula de agregados de α -sinucleína. En algunos aspectos de estas realizaciones, el polipéptido, composición farmacéutica o formulación se administra a un paciente que lo necesita mediante inyección o infusión intratecal, inyección o infusión intraventricular directa, inyección o infusión intraparenquimatosa o inyección o infusión intravenosa.

En algunas realizaciones, un polipéptido, composición farmacéutica o formulación de la invención es para su uso en un método para causar la desagregación de depósitos de $A\beta$ -amiloide en el cerebro, que comprende inyectar directamente en el cerebro de un paciente que lo necesite una cantidad eficaz del polipéptido, composición farmacéutica o formulación, causando así una reducción de los depósitos de $A\beta$ -amiloide en el cerebro. En otras realizaciones, un polipéptido, composición farmacéutica o formulación de la invención es para su uso en un método para causar la desagregación de los depósitos de $A\beta$ -amiloide en el cerebro, que comprende inyectar mediante administración intravenosa en un paciente que lo necesita una cantidad eficaz del polipéptido, composición farmacéutica o formulación, causando así una reducción de los depósitos de $A\beta$ -amiloide en el cerebro.

En una realización, se administra profilácticamente una composición o formulación farmacéutica de la invención para su uso en la protección de neuronas del daño por amiloide.

En algunas realizaciones, el paciente es positivo para un biomarcador asociado con una enfermedad de agregación y/o plegamiento incorrecto de proteínas. En una realización, el biomarcador es β -amiloide y el agente usado para detectar el β -amiloide es florbetapir (AV45, Eli Lilly).

A diferencia de las terapias basadas en anticuerpos de la técnica anterior (por ejemplo, 6E10), las fusiones GA1M-Ig tal como se describen en el presente documento se dirigen al núcleo de amiloides en lugar de a residuos N-terminal no estructurados o parcialmente estructurados y demuestran actividad de remodelación superior (figura 10A). Por lo tanto, en algunas realizaciones, un polipéptido, composición farmacéutica o formulación de la invención es para su uso en un método de remodelación de amiloide. En algunos aspectos de estas realizaciones, la vía de administración es inyección o infusión intratecal, inyección o infusión intraventricular directa, inyección o infusión intraparenquimatosa o inyección o infusión intravenosa.

En general, los polipéptidos divulgados en el presente documento se unen al amiloide al menos tan eficazmente como el fago M13, g3p o una variante o proteína de fusión de g3p divulgada en la técnica anterior. En algunas realizaciones, los polipéptidos divulgados en el presente documento se unen al amiloide más eficazmente que el fago M13, g3p o

una variante o proteína de fusión de g3p divulgada en la técnica anterior. En algunas realizaciones, los polipéptidos divulgados en el presente documento remodelan el amiloide más eficazmente que el fago M13, g3p o una variante o proteína de fusión de g3p divulgada en la técnica anterior. En algunas realizaciones, los polipéptidos divulgados en el presente documento inhíben la agregación de amiloide más eficazmente que el fago M13, g3p o una variante o proteína de fusión de g3p divulgada en la técnica anterior. En algunas realizaciones, los polipéptidos divulgados en el presente documento eliminan los oligómeros tóxicos más eficazmente que el fago M13, g3p o una variante o proteína de fusión de g3p divulgada en la técnica anterior. En algunas realizaciones, los polipéptidos divulgados en el presente documento reducen la propagación de célula a célula de agregados de α -sinucleína más eficazmente que el fago M13, g3p o una variante o proteína de fusión de g3p divulgada en la técnica anterior. En algunas realizaciones, los polipéptidos divulgados en el presente documento detectan el amiloide más eficazmente que el fago M13, g3p o una variante o proteína de fusión de g3p divulgada en la técnica anterior. En algunas realizaciones, los polipéptidos divulgados en el presente documento previenen una enfermedad asociada con proteína amiloide mal plegada y/o agregada más eficazmente que el fago M13, g3p o una variante o proteína de fusión de g3p divulgada en la técnica anterior. En algunas realizaciones, los polipéptidos divulgados en el presente documento son para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con proteína amiloide mal plegada y/o agregada más efectivamente que el fago M13, g3p o una variante o proteína de fusión de g3p divulgada en la técnica anterior. En algunas realizaciones, los polipéptidos divulgados en el presente documento provocan una respuesta inmune más pequeña en un paciente en comparación con el fago M13, g3p o una variante o proteína de fusión de g3p divulgada en la técnica anterior. En al menos una realización, los polipéptidos divulgados en el presente documento no provocan una respuesta inmunitaria en un paciente.

En otra realización, una molécula de ácido nucleico de la invención puede usarse para tratar cualquiera de las enfermedades descritas (es decir, que codifica para un polipéptido que comprende una variante de GAIM que presenta inmunogenicidad reducida o nula y que posee la capacidad de unirse a amiloide, desagregar/remodelar el amiloide y/o inhibir la agregación de amiloide) solo o asociado con un portador adecuado, por ejemplo, una nanopartícula lipídica, un portador polimérico o un vector, tal como un vector viral directamente a un paciente por cualquier vía adecuada, por ejemplo, inhalación e infusión intravenosa. La molécula de ácido nucleico que codifica para el polipéptido que comprende una variante de GAIM puede ser ADN o ARN.

30 Diagnóstico

Se abarcan composiciones de diagnóstico en la presente invención y pueden comprender cualquiera de los polipéptidos de la invención descritos anteriormente (por ejemplo, un polipéptido que comprende una variante de GAIM), tal como un polipéptido que comprende una fusión GAIM-Ig. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los polipéptidos, las composiciones farmacéuticas y las formulaciones descritas en el presente documento se usan en aplicaciones de diagnóstico asociadas con las diversas enfermedades descritas en el presente documento. Por ejemplo, la unión de un polipéptido de la invención a proteína amiloide puede usarse para detectar la proteína amiloide unida. De manera similar, la unión de un polipéptido de la invención cuando se usa como agente de obtención de imágenes *in vivo* o *in vitro* puede ser parte de un diagnóstico de una enfermedad de plegamiento incorrecto de proteínas, agregación de proteínas o neurodegenerativa descrita en el presente documento.

En algunas realizaciones, un polipéptido descrito en el presente documento puede ser para su uso como agente de obtención de imágenes de amiloide, en donde el agente de obtención de imágenes puede detectar proteína amiloide y diagnosticar una enfermedad asociada con una proteína amiloide mal plegada y/o agregada. Debido a que los polipéptidos descritos en el presente documento se unen a amiloide independientemente del tipo de fibra, pueden obtenerse imágenes y detectar cualquier agregado de amiloide ($A\beta$, tau, α -sinucleína, transtiretina, cadena ligera de inmunoglobulina, etcétera) y pueden diagnosticarse una amplia gama de enfermedades y afecciones asociadas con amiloide. En algunas realizaciones, el polipéptido usado como agente de obtención de imágenes de amiloide comprende además una etiqueta detectable.

Pueden unirse diversas etiquetas a un polipéptido que comprende una variante de GAIM como se describe en el presente documento usando técnicas estándar para etiquetar proteínas. Los ejemplos de etiquetas incluyen etiquetas fluorescentes y radioetiquetas. Existe una amplia variedad de radioetiquetas que pueden usarse, pero en general la etiqueta se selecciona a menudo de radioetiquetas que incluyen, pero no se limitan a, ^{18}F , ^{11}C y ^{123}I . Estos y otros radioisótopos pueden unirse a la proteína usando química bien conocida. En una realización, la etiqueta se detecta usando tomografía por emisión de positrones (TEP). Sin embargo, puede usarse cualquier otra técnica adecuada para la detección de radioisótopos para detectar el radiotrazador.

Los polipéptidos y composiciones de la invención pueden usarse como agentes de obtención de imágenes de diagnóstico en combinación con un agente de obtención de imágenes que sea específico para β -amiloide tal como, por ejemplo, F18-AV-45, Eli Lilly. Debido a que el uso de una composición de diagnóstico de la invención junto con un agente de obtención de imágenes específico de β -amiloide dará como resultado la detección de agregados distintos de β -amiloide basándose en detección diferencial, en una realización, se usa una composición de diagnóstico de la invención como agente de obtención de imágenes en combinación con un agente de obtención de imágenes de β -amiloide para detectar agregados distintos de β -amiloide.

En algunas realizaciones, los polipéptidos descritos en el presente documento, o composiciones de los mismos, se usan para detectar β -amiloides en el CNS, incluido el cerebro.

- 5 Las composiciones de diagnóstico de la invención pueden administrarse usando las mismas vías descritas para las composiciones terapéuticas. En algunas realizaciones, la vía de administración es inyección o infusión intratecal, inyección o infusión intraventricular directa, inyección o infusión intraparenquimatosa o inyección o infusión intravenosa.

10 Técnicas recombinantes

En algunos aspectos, la presente invención se refiere a oligonucleótidos que comprenden una secuencia de ácido nucleico que codifica para un polipéptido de la invención. Por ejemplo, la presente invención se refiere a una secuencia de ácido nucleico que codifica para polipéptidos que comprenden una variante de GAIM, incluidos polipéptidos que comprenden una variante de GAIM unida directamente o mediante un enlazador pequeño a una región constante de inmunoglobulina, como se divulga en el presente documento. En general, los ácidos nucleicos que codifican para un polipéptido que comprende una variante de GAIM o fusión GAIM-Ig se preparan usando técnicas de ADN recombinante convencionales, tales como clonación de dominios GAIM mutantes, síntesis directa de ADN o aislando el ADN correspondiente de una biblioteca usando, por ejemplo, la secuencia de M13 como sonda. Véanse, por ejemplo, Sambrook *et al.* 1989, *Molecular Cloning A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, N.Y.; Ausubel *et al.* 1989, *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates y Wiley Interscience, N.Y. Los ácidos nucleicos que codifican para un polipéptido que comprende una variante de GAIM o fusión GAIM-Ig también pueden prepararse como se proporciona en los ejemplos más adelante.

25 Para la producción recombinante, cualquiera de las secuencias de ácido nucleico de la invención puede insertarse en un vector de expresión apropiado que contenga los elementos necesarios para la transcripción y traducción de la secuencia codificante insertada, o en el caso de un vector viral de ARN, los elementos necesarios para su replicación y traducción. El ácido nucleico codificante se inserta en el vector en el marco de lectura apropiado. Por consiguiente, la invención proporciona vectores que comprenden ácidos nucleicos de la invención. Tales vectores incluyen, pero no se limitan a, vectores de ADN, vectores de fagos, vectores virales, vectores retrovirales, etcétera. Los vectores pueden incluir, por ejemplo, baculovirus, virus del mosaico de la coliflor, virus del mosaico del tabaco, plásmido Ri o plásmido Ti. Los expertos en la técnica pueden elegir el vector apropiado con el cual clonar los ácidos nucleicos de la invención usando conocimientos del dominio general del campo técnico acerca de la compatibilidad del vector con la célula huésped elegida en la que llevar a cabo la expresión. Esto puede hacerse en cualquiera de células de mamíferos, células vegetales, células de insectos, células bacterianas, células fúngicas, células animales transgénicas, etcétera. Las células de mamíferos a modo de ejemplo adecuadas para producir polipéptidos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a células HEK293, células derivadas de HEK293, células CHO, células derivadas de CHO, células HeLa y células COS. Las células bacterianas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, células de *E. coli*. Las células vegetales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, células de lenteja de agua. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 8.022.70. Los vectores apropiados para cada uno de estos tipos de células se conocen bien en la técnica y generalmente están disponibles comercialmente. Se describen métodos de transfección a modo de ejemplo no limitativos en Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 3ª ed. Cold Spring Harbor Press (2001). Los ácidos nucleicos pueden transfectarse de manera transitoria o estable en las células huésped deseadas de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

45 En al menos una realización, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19. En al menos una realización, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20. En al menos una realización, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21. En al menos una realización, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22. En al menos una realización, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23. En al menos una realización, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24. En al menos una realización, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25. En al menos una realización, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26.

60 En al menos una realización, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que consiste esencialmente en SEQ ID NO: 19 y la porción Fc de una IgG humana (por ejemplo, IgG1 humana). En al menos una realización, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que consiste esencialmente en SEQ ID NO: 20 y la porción Fc de una IgG humana (por ejemplo, IgG1 humana). En al menos una realización, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que consiste esencialmente en SEQ ID NO: 21 y la porción Fc de una IgG humana (por ejemplo, IgG1 humana). En al menos una realización, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que consiste esencialmente en SEQ ID NO: 22 y la porción Fc de una IgG humana (por ejemplo, IgG1 humana). En al menos una realización, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que consiste esencialmente en SEQ ID NO: 23 y la porción Fc de una IgG humana (por ejemplo, IgG1 humana). En al menos una realización, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que consiste esencialmente en SEQ ID NO: 24 y la porción Fc de una IgG humana (por ejemplo, IgG1 humana). En al menos una realización, el ácido

nucleico codifica para un polipéptido que consiste esencialmente en SEQ ID NO: 25 y la porción Fc de una IgG humana (por ejemplo, IgG1 humana). En al menos una realización, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que consiste esencialmente en SEQ ID NO: 26 y la porción Fc de una IgG humana (por ejemplo, IgG1 humana).

5 En algunas realizaciones, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 (PB108). En algunas realizaciones, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 (PB122). En algunas realizaciones, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (PB116). En algunas realizaciones, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (PB114). En algunas realizaciones, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33 (PB109). En algunas realizaciones, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (PB110). En algunas realizaciones, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 (PB105). En algunas realizaciones, el ácido nucleico codifica para un polipéptido que consiste esencialmente en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 (PB127). Como se describió anteriormente, estas realizaciones abarcan un ácido nucleico que codifica para una variante de SEQ ID NO: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 o 36 en las que la variante carece del aminoácido 1 ($\Delta M1$), los aminoácidos 1 y 2 ($\Delta M1$ y $\Delta A2$), el aminoácido 485 ($\Delta K485$), los aminoácidos 1 y 485 ($\Delta M1$ y $\Delta K485$) o los aminoácidos 1, 2 y 485 ($\Delta M1$, $\Delta A2$ y $\Delta K485$).

20 En algunas realizaciones, el ácido nucleico que codifica para un polipéptido de la invención comprende SEQ ID NO: 37. En algunas realizaciones, el ácido nucleico comprende SEQ ID NO: 38. En algunas realizaciones, el ácido nucleico comprende SEQ ID NO: 39. En algunas realizaciones, el ácido nucleico comprende SEQ ID NO: 40. En algunas realizaciones, el ácido nucleico comprende SEQ ID NO: 41. En algunas realizaciones, el ácido nucleico comprende SEQ ID NO: 42. En algunas realizaciones, el ácido nucleico comprende SEQ ID NO: 43. En algunas realizaciones, el ácido nucleico comprende SEQ ID NO: 44. En algunas realizaciones, el ácido nucleico que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43 o 44 comprende además un ácido nucleico que codifica para la porción Fc de IgG (por ejemplo, IgG1 o IgG2 humana). En al menos una realización, el ácido nucleico que codifica para una variante de GAIM abierta y estabilizada y el ácido nucleico que codifica para la porción Fc de IgG están conectados por un ácido nucleico que codifica para un enlazador pequeño. En al menos una realización, el ácido nucleico codifica para el enlazador pequeño ARS. En algunas realizaciones, el ácido nucleico codifica además para una secuencia señal. En algunas realizaciones, el ácido nucleico codifica además para una secuencia señal que tiene la secuencia N-terminal de 18 aminoácidos de GenBank Ref Seq NP_510891.1.

35 En al menos una realización, el ácido nucleico que codifica para un polipéptido de la invención es SEQ ID NO: 45. En al menos una realización, el ácido nucleico es SEQ ID NO: 46. En al menos una realización, el ácido nucleico es SEQ ID NO: 47. En al menos una realización, el ácido nucleico es SEQ ID NO: 48. En al menos una realización, el ácido nucleico es SEQ ID NO: 49. En al menos una realización, el ácido nucleico es SEQ ID NO: 50. En al menos una realización, el ácido nucleico es SEQ ID NO: 51. En al menos una realización, el ácido nucleico es SEQ ID NO: 52.

40 Los vectores usados en la transformación normalmente contendrán un marcador seleccionable usado para identificar transformantes. En sistemas bacterianos, esto puede incluir un gen de resistencia a antibióticos tal como ampicilina o kanamicina. Los marcadores seleccionables para su uso en células de mamífero cultivadas incluyen genes que confieren resistencia a fármacos, tales como neomicina, higromicina y metotrexato. El marcador seleccionable puede ser un marcador seleccionable amplificable. Un marcador seleccionable amplificable es el gen DHFR. Otro marcador amplificable es el ADNe de DHFR (Simonsen y Levinson, PNAS (1983) 80: 2495). Los marcadores seleccionables se revisan por Thilly (Mammalian Cell Technology, Butterworth Publishers, Stoneham, MA) y la elección de los marcadores seleccionables está dentro del nivel de los expertos en la técnica. Los elementos de expresión de los sistemas de expresión varían en su fuerza y especificidades. Dependiendo del sistema de huésped/vector utilizado, puede usarse cualquiera de los muchos elementos de transcripción y traducción adecuados, incluidos promotores constitutivos e inducibles, en el vector de expresión. Por ejemplo, cuando se clona en sistemas bacterianos, pueden usarse promotores inducibles tales como pL del bacteriófago λ , plac, ptrp, ptac (promotor híbrido ptrp-lac), y similares; cuando se clona en sistemas de células de insectos, pueden usarse promotores tales como el promotor del poliedro de baculovirus; cuando se clona en sistemas de células vegetales, pueden usarse promotores derivados del genoma de células vegetales (por ejemplo, promotores de choque térmico; el promotor de la subunidad pequeña de RUBISCO; el promotor de la proteína de unión a clorofila a/b) o de virus vegetales (por ejemplo, promotor de ARN 35S de CaMV; el promotor de la proteína de cubierta de TMV); cuando se clona en sistemas de células de mamífero, pueden usarse promotores derivados del genoma de células de mamífero (por ejemplo, el promotor de metalotioneína) o de virus de mamífero (por ejemplo, el promotor tardío de adenovirus; el promotor de 7,5 K de virus vaccinia); cuando se generan líneas celulares que contienen múltiples copias del producto de expresión, pueden usarse vectores basados en SV40, BPV y EBV con un marcador seleccionable apropiado. En casos en los que se usan vectores de expresión de plantas, la expresión de secuencias que codifican para formas lineales o no cicladas del producto de expresión de la invención puede dirigirse por cualquiera de varios promotores. Por ejemplo, pueden usarse promotores virales tales como los promotores de ARN 35S y ARN 19S de CaMV (Brisson *et al.*, Nature (1984) 310:511-514), o el promotor de la proteína de cubierta de TMV (Takamatsu *et al.*, EMBO J (1987) 6:307-311); alternativamente, pueden usarse promotores de plantas tales como la subunidad pequeña de RUBISCO (Coruzzi *et al.*, EMBO J. (1984) 3:1671-1680; Broglie *et al.*,

Science (1984) 224: 838-843) o promotores de choque térmico, por ejemplo, hsp17.5-E o hsp17.3-B de soja (Gurley *et al.*, Mol. Cell. Biol. (1986) 6:559-565). Estos constructos pueden introducirse en células vegetales usando plásmidos Ti, plásmidos Ri, vectores de virus vegetales, transformación directa de ADN, microinyección, electroporación, etcétera. Véanse, por ejemplo, Weissbach & Weissbach 1988, Methods for Plant Molecular Biology, Academic Press, NY, sección VIII, págs. 421-463; y Grierson & Corey 1988, Plant Molecular Biology, 2ª ed., Blackie, Londres, cap. 7-9. En un sistema de expresión de insectos que puede usarse para producir proteínas de la invención, se usa el virus de la polihidrosis nuclear de *Autographa californica* (AcNPV) como vector para expresar los genes foráneos. El virus crece en células de *Spodoptera frugiperda*. Puede clonarse una secuencia codificante en regiones no esenciales (por ejemplo, el gen del poliedro) del virus y colocarse bajo el control de un promotor AcNPV (por ejemplo, el promotor del poliedro). La inserción exitosa de una secuencia codificante da como resultado la inactivación del gen del poliedro y la producción de virus recombinante no ocluido, es decir, virus que carece de la cubierta proteica codificada por el gen del poliedro. Estos virus recombinantes se usan para infectar células de *Spodoptera frugiperda* en las que se expresa el gen insertado. Véase, por ejemplo, Smith *et al.*, J. Viral. (1983) 46:584; la patente estadounidense n.º 4.215.051. Pueden encontrarse ejemplos adicionales de este sistema de expresión en Ausubel *et al.*, Eds. 1989, Current Protocols in Molecular Biology, vol. 2, Greene Publish. Assoc. & Wiley Interscience.

En células huésped de mamífero, puede usarse cualquiera de varios sistemas de expresión basados en virus. En casos en los que se usa un adenovirus como vector de expresión, puede ligarse una secuencia codificante a un complejo de control de la transcripción/traducción de adenovirus, por ejemplo, la secuencia líder tripartita y de promotor tardío. Este gen de fusión puede insertarse luego en el genoma del adenovirus mediante recombinación *in vitro* o *in vivo*. La inserción en una región no esencial del genoma viral (por ejemplo, región E1 o E3) dará como resultado un virus recombinante que es viable y capaz de expresar péptidos en huéspedes infectados (véase, por ejemplo, Logan & Shenk, PNAS (1984) 81:3655). Alternativamente, puede usarse el promotor de 7,5 K de vaccinia (véanse, por ejemplo, Mackett *et al.*, PNAS (1982) 79:7415; Mackett *et al.*, J. Viral. (1984) 49:857; Panicali *et al.*, PNAS (1982) 79:4927). Otros sistemas de expresión viral incluyen virus adenoasociados y lentivirus.

En otra realización, la invención provee una célula huésped que alberga el vector que contiene un ácido nucleico de la invención. Se conocen en la técnica métodos para transfectar o transformar u obtener de otro modo un vector de la invención en una célula huésped. Una célula que alberga el vector, cuando se cultiva en condiciones apropiadas, producirá los polipéptidos de la invención. Como se indicó anteriormente, las células huésped adecuadas incluyen, pero no se limitan a, células de mamíferos, células animales transgénicas, células vegetales, células de insectos, células bacterianas y células de hongos. Por ejemplo, las células huésped adecuadas incluyen, pero no se limitan a, células HEK293, células derivadas de HEK293, células CHO, células derivadas de CHO, células HeLa y células COS.

Las células huésped que comprenden constructos de ácido nucleico (por ejemplo, vectores) se hacen crecer en un medio de crecimiento apropiado. Tal como se usa en el presente documento, el término "medio de crecimiento apropiado" significa un medio que tiene los nutrientes necesarios para el crecimiento de las células. Los polipéptidos de la invención producidos de manera recombinante pueden aislarse del medio de cultivo usando técnicas conocidas en la técnica.

Se exponen ejemplos específicos de vectores y células usados para la producción recombinante de los polipéptidos de la invención en los ejemplos a continuación.

Ejemplos

Ejemplo 1: Expresión de TauK18P301L, purificación y ensamblaje de fibras

Se expresó el fragmento de TauK18P301L humano correspondiente a los residuos 244-372 de Tau-441 (2N4R) con la mutación P213L y se purificó como se describe para tau-MTBR (Krishnan *et al.* (2014) J Mol Biol, 426:2500-19). Se ensamblaron fibras de Tau-K18P301L añadiendo 40 μ M de heparina de bajo peso molecular (Fisher Scientific) a 40 μ M de monómero de TauK18P301L en tampón acetato de sodio 0,1 M pH 7,0 que contenía 2 mM de DTT e incubando durante 3 días a 37 °C. La formación de fibras se confirmó mediante Tioflavina T (ThT).

Ejemplo 2: Ensamblaje de fibras de A β

Se disolvieron A β 1-42 (rPéptido), A β 11-42 truncado en N (Bachem), A β 11-42-Pyro (AnaSpec), A β 3-42-Pyro (AnaSpec) y A β 1-42-E22Q (AnaSpec) en hexafluoroisopropanol (HFIP) y se incubaron a temperatura ambiente durante 24 horas hasta que se desarrolló una disolución clara. La disolución de péptido se secó al vacío durante 1 hora. Las fibras se ensamblaron tal como se describió por Stine *et al.*, 2003. Se disolvieron cien microgramos de péptido de A β en 40 μ l de DMSO, se diluyeron hasta 1140 μ l en disolución 10 mM de HCl y se incubaron con agitación a 500 rpm durante 24 horas a 37 °C. La formación de fibras fue confirmada por ThT.

Ejemplo 3: Generación de proteínas de fusión GAIM-Ig

Se realizó mutagénesis específica de sitio del armazón de control PB120 en cadenas β que miran hacia la ranura

interna de los dominios GAIM (figura 1A). Estas cadenas β , 4 y 5 en el dominio N1 y 9 y 10 en el dominio N2, facilitan interacciones entre dominios en el estado cerrado de GAIM y evitan la exposición del sitio de unión de ToIA (Hoffman-Thoms *et al.* (2013) *J Biol Chem*, 288: 12979-91) que se ha mostrado previamente que se superpone en parte con el motivo de unión a amiloide en GAIM (Krishnan *et al.* (2014) *J Mol Biol*, 426: 2500-19). Adicionalmente, se mutaron sitios en la región de bisagra de N2 implicados en el ensamblaje de dominios N1-N2 y regiones específicas en N2 importantes para la unión a pilosidades F (Weininger *et al.* (2009) *PNAS*, 106:12335-40; Deng y Perham (2002) *J Mol Biol*, 319:603-14) para investigar cómo la actividad de unión a amiloide de GAIM se traduce en su función durante infección por fago.

Se expresaron proteínas de fusión GAIM-Ig usando el sistema de expresión Expi293™ (Thermo Fisher Scientific) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La purificación de las proteínas se realizó en una columna HiTrap® MabSelect™ SuRe™ (GE Healthcare Lifesciences) en 20 mM de fosfato de sodio, con un pH de 7,0 seguido de una elución en gradiente en 20 mM de acetato de sodio de pH 4,0 a pH 3,6 sobre 20 CV usando el sistema de FPLC AKTA™ Pure. Las proteínas de fusión se dializaron en D-PBS pH 7 y se esterilizaron por filtración (columnas de centrifugación Ultrafree®-MC, Millipore). La pureza de la proteína se analizó mediante el sistema de gel Bis-Tris al 4-12 % NuPAGE™ con tampón de ejecución MES SDS (Thermo Fisher Scientific) seguido de la disolución de tinción InstantBlue™ (Expedeon). Además, se usó SEC analítica para evaluar la pureza de las fusiones GAIM-IgG usando una columna de 5 μ M TSKgel® G3000SW XL, 7,8 mm de Dlx30 cm, (TOSOH BIOSCIENCES) en un sistema enfocado de UHPLC UltiMate™ 3000 (ThermoFisher Scientific). Para cada muestra, se inyectaron 7,5 μ g de proteína en la columna de SEC, la separación se realizó en una fase móvil de D-PBS a una velocidad de flujo de 0,5 ml/min. La pureza máxima se analizó usando el software Chromeleon™ 7. Las variantes de fusión GAIM-IgG se sintetizaron mediante ATUM.

Ejemplo 4: Generación de dímeros de GAIM

Se generaron dímeros de GAIM a partir de las fusiones GAIM-Ig utilizando la enzima FabRICATOR® (IdeS) (Genovis), que recorta específicamente la fusión en la bisagra de inmunoglobulina para producir dímeros de GAIM unidos por dos enlaces disulfuro (figura 1C), durante 2 horas a 37 °C. A la escisión le siguió la separación de Fc por Capto™ Adhere de acuerdo con el protocolo del fabricante. La pureza del dímero de GAIM se confirmó en un sistema de gel de Bis-Tris al 4-12 % NuPAGE™ separado en tampón de ejecución MES SDS. Se incubó el dímero de GAIM (0,5 μ M) durante 2 horas a 25 °C en 100 mM de fosfato de potasio, pH 7,0 con concentraciones crecientes de guanidina (Sigma). La fluorescencia se midió en células de 10 mm a 310 nm y 340 nm después de la excitación a 280 nm y a 360 nm después de la excitación a 295 nm. Los datos se analizaron usando un modelo de plegado de dos estados asumiendo una dependencia lineal de las emisiones de fluorescencia de la concentración de clorhidrato de guanidina. Después de confirmar el tamaño molecular esperado y el aclaramiento de los fragmentos Fc en gel de SDS-PAGE, la proteína se sometió a estudios de despliegue.

Ejemplo 5: Despliegue térmico de GAIM monitorizado mediante ensayo de unión a SYPRO® Orange

Se llevó a cabo un ensayo de unión a SYPRO® Orange para monitorizar la separación del dominio GAIM y la estabilidad del dominio N2. SYPRO® Orange se une escasamente a la conformación cerrada de GAIM plegado en una disolución acuosa. Cuando los dos dominios GAIM se disocian y exponen residuos hidrófobos, el tinte se une a las superficies hidrófobas expuestas y muestra una mayor fluorescencia. Se mezcló una fusión GAIM-Ig micromolar en PBS con un exceso de 20x de SYPRO® Orange (n.º de cat. de Invitrogen S-6650) en una placa de 96 pocillos y se selló. El despliegue térmico se monitorizó por RT-PCR Roche LightCycler® 480 mediante un aumento continuo de la temperatura desde 20 °C hasta 95 °C a una velocidad de 0,24 °C/minuto. La excitación se fijó a 465 nm y la emisión a 580 nm con un factor de fusión en 1, factor cuantitativo en 10 y tiempo máximo de integración durante dos segundos. La unidad arbitraria de la señal fluorescente se registró y se normalizó a una escala de 0 a 100 (Layton y Hellinga, 2011).

El despliegue térmico del monómero GAIM monitorizado por la unión a SYPRO® Orange mostró una única transición alrededor de 43 °C que corresponde a la apertura del dominio y la transición del despliegue de N2 (figuras 4A-4B). Los dímeros GAIM obtenidos de acuerdo con el ejemplo 4 mostraron perfiles de fusión idénticos a los de los monómeros en disolución, mientras que las fusiones GAIM-Ig en disolución mostraron tres transiciones distintas tras el despliegue térmico (figuras 4A-4B). La primera transición, Tm1, se produjo a alrededor de 44 °C, tal como se observa en los monómeros y dímeros GAIM (figura 4B). Dos transiciones adicionales a 64 °C y 81 °C son como las transiciones de despliegue de dominios Fc (Traxlmayr *et al.*, 2012, *Biochim Biophys Acta*, 1824:524-529). La comparación de la Tm1 específica de GAIM mostró que los dominios GAIM y Fc permanecen como dominios de plegamiento independientes y no se generan nuevos elementos estructurales en la molécula química.

Ejemplo 6: GAIM conserva su estabilidad conformacional nativa en el dímero de fusión de IgG

La estabilidad conformacional de GAIM en la fusión de IgG se investigó usando el despliegue del dímero de GAIM inducido por clorhidrato de guanidina (GuHCl) por fluorescencia intrínseca. Se generaron dímeros de GAIM tal como se describió en el ejemplo 4 y se equilibraron en disoluciones de GuHCl 0, 2 y 5 M a 25 °C durante 2 horas. La

excitación selectiva de los residuos de Trp a 295 nm mostró un cambio mínimo en las intensidades de fluorescencia del dímero de GAIM entre las concentraciones de 0 y 2 M, sin cambios en la emisión $\lambda_{\text{máx}}$ (345 nm) (figura 5A). A 5 M de GuHCl, la fluorescencia de Trp se desplazó al rojo en 15 nm ($\lambda_{\text{máx}}$ 360 nm) y la intensidad de fluorescencia fue significativamente mayor que las muestras de 0 y 2 M. Los dímeros GAIM se excitaron entonces a 280 nm (residuos de Trp y Tyr) y se registraron los espectros de emisión de fluorescencia (figura 5B). La intensidad de la emisión de fluorescencia a 340 nm disminuyó entre 0 y 2 M de GuHCl y luego aumentó en un margen similar a 5 M de GuHCl. También se observaron cambios espectrales similares en g3p (Martin y Schmid, 2003, J Mol Biol, 328:863-75), lo que indica que GAIM en las variantes de fusión GAIM-Ig retuvo la estabilidad conformacional nativa de GAIM en g3p nativa.

Se generaron perfiles de desnaturalización detallados de dímeros de GAIM registrando intensidades de emisión de fluorescencia a 310, 340 y 360 nm en un intervalo de concentraciones de GuHCl. Los dímeros de GAIM mostraron un perfil de desnaturalización bifásico a 340 nm cuando se excitaron a 280 nm (figura 5C). La primera transición se produjo entre 1 y 2 M de GuHCl y la siguiente entre 2 y 3 M de GuHCl. Después se ajustaron los perfiles de desnaturalización de 310 nm (excitación 280 nm) y 360 nm (excitación 295 nm) a un modelo de despliegue de proteínas de dos estados (figuras 5D-5E) y se calcularon las transiciones de desnaturalización de los dominios N2 y N1 a 1,5 M y 2,6 M de GuHCl respectivamente. La primera transición a 1,5 M de GuHCl representa la separación de los dos dominios N1 y N2 y el despliegue simultáneo del dominio N2 menos estable. La segunda transición representa el despliegue del dominio N1 más estable a 2,6 M de GuHCl. Estos valores corresponden a las transiciones de desnaturalización notificadas previamente en g3p (Martin y Schmid, 2003, J Mol Biol, 328:863-75). Por lo tanto, estos datos indican que cada GAIM en el dímero de GAIM en la fusión GAIM-Ig forma una unidad de plegado independiente y adopta una conformación similar a la proteína de punta g3p de fagos filamentosos.

Ejemplo 7: Las fusiones GAIM-Ig se unen a fibras de A β y Tau

Se añadieron cincuenta microlitros de fibras de A β (0,8 μM) o fibras de tauK18P301L (1 μM) en tampón carbonato 50 mM, pH 9,6 por pocillo en una placa MaxiSorp® de 96 pocillos (Thermo Fisher) y se incubaron 16 horas a 4 °C. Los pocillos se lavaron 3 veces con DPBS-Tween (0,05 %) y 2 veces con DPBS, seguido del bloqueo con SuperBlock™ (Thermo Scientific) durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron 3 veces con PBS. La fusión GAIM-Ig se añadió en PBS-T de alta concentración (14,7 mM de KH₂PO₄, 80,6 mM de Na₂HPO₄·7H₂O, 27 mM de KCl, 1,38 M de NaCl, Tween al 0,05 %) a las concentraciones indicadas y se incubó a 37 °C durante 2 horas seguido de 3 lavados en DPBS-Tween (0,05 %) y 3 lavados con DPBS. Se añadió el anticuerpo Fc-HRP específico humano (Jackson ImmunoResearch, número de catálogo 109-035-008) diluido en 1:5000 en DPBS-Tween (0,05 %) que contenía gelatina al 0,2 % durante 45 minutos a 37°C. Después de 2 lavados en DPBS-Tween (0,05 %) y 2 lavados en DPBS, se reveló la señal con disolución de TMB (Thermo Fisher), se detuvo la reacción mediante la adición de 0,25 N de HCl y se registró la absorbancia a 450 nm con un lector de placas Tecan Infinite® M1000 PRO.

Se encontró que la mayoría de las mutaciones en los residuos de N1 y N2 que miran hacia la ranura interna de GAIM afectan a la unión a fibras de A β 1-42 por ELISA (figura 6A). Las actividades de unión de las variantes de GAIM mutadas oscilaron entre 0,7 nM y 175 nM de CE₅₀, lo que representa un cambio de más de 250 veces en la afinidad de unión a fA β 42. Hubo una fuerte correlación (valor de P 10⁻⁴, r_s = 0,703) entre la eficacia de unión (CE₅₀) y la primera transición de fusión (Tm1). Una disminución en Tm1 representa una conformación más abierta de GAIM con unión aumentada, las variantes estabilizadas con Tm1 más alta tienden a perder su actividad de unión. Esto sugiere que se expone un motivo de unión a fibra amiloide en GAIM cuando las interacciones entre dominios se debilitan y concuerda con datos anteriores que muestran que la unión de GAIM depende de la temperatura (Krishnan *et al.* (2014) J Mol Biol, 426:2500-19).

Para discernir si el cambio en la actividad de unión para fA β 42 se traslada a otras proteínas amiloides, se sometió a prueba un subconjunto de las variantes mediante ELISA para determinar la unión a fibras amiloides formadas a partir de la región de unión a microtúbulos de tau. La comparación de las actividades de unión de las variantes de GAIM-Ig (CE₅₀) para fA β 42 y ftau (valor de P 10⁻⁴, r_s = 0,878; figura 6B) mostró una estrecha correlación en la actividad de unión de GAIM-Ig (valor de P 10⁻⁴, r_s = 0,862) para los dos amiloides diferentes.

Ejemplo 8: Unión superior de proteínas de fusión GAIM-Ig abiertas y estabilizadas sobre proteínas de fusión GAIM-Ig estabilizadas

Varias mutaciones en GAIM que estabilizaron el dominio N2 y favorecieron una interacción más fuerte con el dominio N1 condujeron a una disminución de la unión a amiloide. La eliminación de un bucle que contiene prolina en el dominio N2 por la sustitución del bucle Q₁₅₆GTD₁₆₂ (SEQ ID NO: 7) con QGGK (SEQ ID NO: 10) aumentó la Tm1 en 3,6 °C y dio como resultado una pérdida de 18 veces de la unión a fA β 42 (figura 7A). Asimismo, las sustituciones de aminoácidos de F₁₃₅QNN₁₃₈ (SEQ ID NO: 5) a FQGN (SEQ ID NO: 8) y R₁₄₃QGA₁₄₆ (SEQ ID NO: 6) a VNGV (SEQ ID NO: 9) estabilizaron N2 (Tm1) en 1,8 °C y 2,5 °C respectivamente. Estas variantes estabilizadas mostraron una actividad de unión a fA β 42 reducida en comparación con el armazón de GAIM (figura 7A). Igualmente, la introducción de la mutación Q128H, que estabiliza las interacciones del subdominio de bisagra de N2 y N1, disminuyó la unión a fibras (figura 7A). Las sustituciones de T1, T2 o T3 en el dominio N2 redujeron todas la unión no específica

al colágeno, aunque Q128H mostró un aumento marginal de 1,4 veces (figura 9). Tales mutantes indican una relación inversa entre la potencia de la actividad de unión a amiloide de una variante de GAIM y su estabilidad.

5 Para crear una conformación más abierta de GAIM, el bucle D₂₄DKTLD₂₉ (SEQ ID NO: 3) en N1 (figura 3A) se reemplazó con la secuencia homóloga EGDS (SEQ ID NO: 4) del fago filamentoso IF1 y se sometió a prueba en combinación con mutaciones estabilizadoras de N2 (por ejemplo, en uno o más giros/bucles indicados en la figura 3C). Las supuestas variantes GAIM abiertas y estabilizadas en N2 se sometieron a prueba para determinar la calidad de la proteína y la actividad de unión a amiloide. Todas las variantes abiertas y estabilizadas muestran una actividad de unión a fibras mejorada con CE₅₀ <1,5 nM; consecuente con un sitio de unión de fibras de amiloide más expuesto y accesible (figura 7B). Una excepción fue la variante EGDS (SEQ ID NO: 4) con un N2 súper estabilizado (PB113; SEQ ID NO: 17; Tm1 = 52,7 °C), que contenía las tres mutaciones estabilizadoras de N2 combinadas (F₁₃₅QGN₁₃₈, V₁₄₃NGV₁₄₆, y Q₁₅₆GGK₁₆₂) (respectivamente, SEQ ID NO: 8, 9, 10), dando como resultado una pérdida de actividad de unión de fAβ42 (figura 7B). Esto podría deberse a cambios estructurales importantes en N2 que enmascaran el/los sitio(s) de interacción con amiloide en GAIM, ya sea introduciendo interacciones intradominio o sobreestabilizando el dominio N2. Las variantes abiertas y estabilizadas con un aumento de la unión a fibras perdieron la correlación entre Tm1 y la unión a fAβ42, lo que sugiere un desacoplamiento del/de los sitio(s) de unión a amiloide y la estabilidad de N2 en estas variantes. Todas las variantes estabilizadas de EGDS-N2 ("EGDS" divulgada como SEQ ID NO: 4) mostraron una buena calidad de proteína mediante SDS-PAGE y se presentaron como monómeros mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC). Adicionalmente, hubo un cambio en el tiempo de retención por SEC que indicó además una molécula de conformero de GAIM más abierta.

Ejemplo 9: Las fusiones GAIM-Ig se dirigen a múltiples amiloides con diversas morfologías

25 Se sometió a prueba la capacidad de fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas para acoplarse a diferentes tipos y conformaciones de agregados de Aβ. Se fibrilizaron diversos péptidos Aβ modificados y se midieron las afinidades de unión de las fusiones GAIM-Ig a estos agregados. Se agregaron Aβ11-42 truncado en N, Aβ11-42-Pyro, Aβ3-42-Pyro y Aβ1-42-E22Q-mutación holandesa (Levy *et al*, 1990; Van Broeckhoven *et al*, 1990) en las mismas condiciones que Aβ42 y la formación de fibras se verificó mediante ThT (figuras 8A-8D) y TEM (datos no mostrados). Los agregados formados usando estos péptidos mostraron morfologías muy diversas. Por ejemplo, pyro-glu 3-42 forma fibras que tienen varias curvas en su estructura, la variante E22Q forma fibras largas y lisas y los péptidos 11-42 forman varias fibras cortas. Se encontró que tanto la variante PB108 abierta y estabilizada como el armazón PB120 se acoplaban a estas fibras mediante ELISA. PB108 mostró una unión mejorada en ~20 veces a los diversos agregados en comparación con PB120, CE₅₀ 0,9-1,9 nM (figuras 8A-8D). De manera similar, se observó unión superior para las otras fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas sometidas a prueba (tabla 2).

35

Tabla 2. Las fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas se unen a y remodelan la proteína amiloide.

Proteína de fusión GAIM-Ig	Unión a fAβ42 (nM)	Unión a fTauKL (nM)	Remodelación de fAβ42 (%)
PB108	1	15	87
PB122	1,3	24	80
PB116	0,8	7,0	82
PB114	0,9	8,7	86
PB109	0,8	5,2	82
PB110	0,9	7,6	92
PB105	0,8	ND*	ND
PB127	0,8	ND	ND

*ND = No se recogieron datos.

40

Tabla 3. Las fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas se dirigen a una variedad de proteínas amiloides.

Diana de unión	CE ₅₀ de PB120 (nM)	CE ₅₀ de PB108 (nM)
Aβ (1-42)	18,0	0,8 (0,5 nM K _D por SPR)
Aβ (11-42)	24,3	0,9
Aβ3-42 PyroE3	24,1	1,1
Aβ11-42 PyroE11	40,6	1,9
Aβ1-42 E22Q	21,9	1,0
TauKL	59	14
TTR de tipo silvestre	105	7
LC lambda_1 (variable + constante)	ND*	24

LC lambda_1 (variable)	ND	1,3
LC lambda_2 (variable)	ND	19

*ND = No se recogieron datos. Unión determinada por ELISA a menos de que se indique otra cosa.

5 La capacidad de las fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas para unirse a diferentes tipos y conformaciones de proteína amiloide se muestra adicionalmente en las tablas 2 y 3. Por ejemplo, las tablas 2 y 3 muestran la unión de fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas a A β 42 y tauKL con baja afinidad nanomolar, y la tabla 3 demuestra adicionalmente su unión a agregados morfológicamente diversos de cadena ligera de inmunoglobulina (LC) y transtiretina (TTR) con baja afinidad nanomolar. Estos datos muestran un direccionamiento superior a través de una amplia gama de fibras amiloides en comparación con el armazón de control y son consecuentes con estudios de RMN
10 previos que muestran que GAIM se acopla a las secuencias media y C-terminal en fibras de A β 42 (Krishnan *et al.* (2014) *J Mol Biol* 426:2500-19).

Ejemplo 10: Las fusiones GAIM-Ig se unen específicamente a proteína amiloide

15 Para descartar la unión no específica, se sometieron a prueba fusiones GAIM-Ig a concentraciones elevadas (1,8 μ M, 100 veces más altas que la CE₅₀ para un sustrato verdadero como fA β 42) para determinar la unión inespecífica a otras especies fibrilares como el colágeno. Se inmovilizaron doscientos veinticinco nanogramos por pocillo de colágeno humano (n.º de cat. de Sigma C5483) en D-PBS en placas MaxiSorp® de 96 pocillos (Thermo Fisher Scientific) durante
20 16 horas a 37 °C seguido del bloqueo en SuperBlock™ (Thermo Fisher Scientific) durante 1 hora a temperatura ambiente. La fusión GAIM-Ig en PBS-Tween (0,05 %) se incubó a 37 °C durante 1 hora seguido de 3 lavados de 5 minutos en PBS-Tween (0,05 %). Se añadió anticuerpo Fc-HRP específico humano (Jackson ImmunoResearch, número de catálogo 109-035-008) 1:5000 en PBS-Tween (0,05 %) durante 45 minutos a 37 °C seguido de 3 lavados de 5 minutos en PBS-Tween (0,05 %) y 2 lavados de 5 minutos en PBS. La señal se reveló con disolución de TMB (Sigma), la reacción se detuvo mediante la adición de 0,25 N de HCl y se registró la absorbancia a 450 nm con un
25 lector de placas Tecan Infinite® M1000 PRO. Las fusiones GAIM-Ig mostraron una unión mínima a sustratos distintos de amiloide mediante ELISA (Krishnan *et al.* (2014) *J Mol Biol*, 426: 2500-19).

Ejemplo 11: Las fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas presentan remodelación mejorada de fibras de A β

30 Se llevaron a cabo ensayos de remodelación en tubos de microcentrífuga de baja retención (Fisher Scientific 02-681-320). Los tampones usados en estos ensayos contienen azida de sodio al 0,05 % para prevenir el crecimiento microbiano. Para asegurarse de que no hubiera contaminación por proteasa en ninguna muestra, todos los complejos remodelados se procesaron en un gel de SDS-PAGE y se verificaron en busca de degradación. Para los ensayos que usan <1 μ M de fibras, la calidad de la proteína se confirmó en cambio mediante análisis de inmunotransferencia de
35 tipo Western.

Se coincubaron fibras de A β 42 (2,5 μ M) con o sin variantes de fusión GAIM-Ig durante tres días a 37°C. A continuación, se incubaron alícuotas de los complejos con concentraciones variables de urea. La fluorescencia de ThT de los complejos en urea se representó gráficamente frente a la concentración de urea. La eficiencia de remodelación a una
40 concentración fija de urea se representó gráficamente como porcentaje de pérdida de fluorescencia de ThT en comparación con fibras sin ningún tratamiento con fusión GAIM-Ig.

Se seleccionaron fusiones GAIM-Ig con diferentes potencias de unión a fibras de A β 42 para determinar si las eficiencias de remodelación dependen de las potencias de unión y del estado conformacional abierto. La figura 10A muestra las eficiencias de remodelación de diferentes fusiones de GAIM incubadas con fibras de A β 42 en condiciones y concentraciones idénticas. Las variantes abiertas y estabilizadas con unión a fA β 42 nanomolar baja mostraron un aumento de 2 a 3 veces en la actividad de remodelación, con una actividad de remodelación promedio del 83 % en comparación con el armazón de control (35 %). La figura 10B revela una correlación positiva entre la actividad de remodelación y unión a fA β 42 alterada, de manera tal que las fusiones GAIM-Ig con unión a A β superior también
50 presentan una actividad de remodelación superior.

Las figuras 10A-10C, así como los datos de microscopía electrónica de transmisión (véase el ejemplo 13; figura 10D), demuestran adicionalmente que las fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas remodelan las fibras de amiloide provocando una pérdida de la arquitectura fibrilar, en lugar de simplemente adherirse y enmascarar las estructuras fibrilares. Por ejemplo, cuando se incubaron en concentraciones crecientes de urea, pero sin exposición a una fusión GAIM-Ig, las fibras de A β 42 resistieron la desnaturalización y mostraron menos del 10 % de cambio estructural en 1 M de urea tal como se mide mediante fluorescencia de ThT (figura 10C). En concentraciones más altas de urea, la fluorescencia de ThT disminuyó drásticamente, lo que sugiere una pérdida de la estructura fibrilar. Por el contrario, las fibras tratadas con cantidades subestequiométricas de fusión GAIM-Ig comenzaron a mostrar un 30-90 % de unión reducida a ThT en 1 M de urea. Este hallazgo sugiere que las fusiones GAIM-Ig se unen a y alteran las estructuras fibrilares a un estado que no puede unirse a ThT y que la actividad de remodelación GAIM varía entre diferentes fusiones GAIM Ig, demostrando fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas una alta actividad de remodelación.

Ejemplo 12: Las fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas presentan remodelación potenciada de fibras de TauK18P301L

5 También se realizaron ensayos de remodelación mediante la coincubación de fibras de Tau-K18P301L con fusiones GAIM-Ig para demostrar que la remodelación de agregados es genérica para proteína amiloide.

10 Se llevaron a cabo ensayos de remodelación en tubos de microcentrífuga de baja retención (Fisher Scientific 02-681-320). Los tampones utilizados en estos ensayos contienen azida de sodio al 0,05 % para prevenir el crecimiento microbiano. Para asegurarse de que no hubiera contaminación por proteasa en ninguna muestra, todos los complejos remodelados se procesaron en un gel SDS-PAGE y se verificaron en busca de degradación. Para los ensayos que usan <1 μM de fibras, la calidad de la proteína se confirmó en cambio mediante análisis de inmunotransferencia de tipo Western.

15 A diferencia de las fibras de $\text{fA}\beta\text{42}$, las fibras de Tau-k18P301L se disuelven fácilmente en disoluciones de urea de baja concentración. Por lo tanto, se investigaron las eficiencias de remodelación de las fusiones GAIM-Ig contra Tau-K18P301L usando ensayos de solubilidad de sarcosilo. Las fibras de TauK18P301L (1 μM) se coincubaron con o sin variantes de fusiones GAIM-Ig a 37 °C durante 5 días. Las fibras y los complejos se incubaron con o sin sarcosilo al 1 % durante 15 minutos y se centrifugaron a 100.000 g durante 30 minutos. El sobrenadante de cada muestra se retiró cuidadosamente y se cargó en geles NuPAGE® (Invitrogen) al 4-12 %. Las proteínas se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa y se estudiaron con sonda para TauK18P301L. El porcentaje de remodelación se calculó cuantificando las bandas de gel usando un sistema Biorad Chemidoc™.

20 Las fibras ensambladas *in vitro* usando Tau-K18P310L (no expuestas a una fusión GAIM-Ig) mostraron resistencia a la disolución cuando se incubaron con sarcosilo al 1 %. Las fibras de Tau-K18P301L tratadas con fusión GAIM-Ig se disolvieron en sarcosilo al 1 % más fácilmente que las fibras no tratadas (figura 11A), lo que indica que estas fibras también pueden remodelarse como $\text{fA}\beta\text{42}$. Cuando se incubaron con concentraciones variables de fusiones GAIM-Ig, estas fibras se disolvieron de una manera dependiente de la concentración (figura 11B).

25 La eficiencia de remodelación de PB120 se comparó con las eficiencias de remodelación de fusiones GAIM IgG abiertas y estabilizadas. PB113, un GAIM súper estabilizado sin disulfuro con infectividad reducida (Kather *et al.*, 2005, J Mol Biol, 354:666-78) no tiene actividad de unión a fibras de $\text{A}\beta\text{1-42}$ o Tau-K18P301L (datos no mostrados) y se añadió como control negativo. Las proteínas de fusión GAIM-Ig abiertas y estabilizadas mostraron actividades de remodelación potenciadas en comparación con PB120 (figura 11B), mientras que PB113 no tuvo actividad de remodelación (figura 11A).

30 Se investigó si las fusiones de GAIM remodelan las fibras de Tau-K18P301L y liberan especies de TauK18P301L solubles cuando se coincubaron las muestras. A concentraciones de fusión de GAIM que producen una remodelación potente (por ejemplo, 10-250 nM), no se observaron especies solubles en el sobrenadante de complejos que no se hayan sometido a tratamiento con sarcosilo (figura 11A), lo que sugiere que el material remodelado no libera monómeros o especies de TauK18P301L solubles al unirse a fusiones de GAIM.

Ejemplo 13: Las fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas hacen que las fibras amiloides pierdan la arquitectura fibrilar

35 Se aplicaron fibras de $\text{A}\beta\text{1-42}$ (15 μl de muestra de 20 μM) sobre rejillas de cobre revestidas de carbono (n.º de cat. de TedPella 01844-F). Después, las muestras se lavaron suavemente con 0,5 ml de agua, se invirtieron y se hicieron flotar sobre una gota de una disolución de acetato de uranilo al 2 %. Después de 30 segundos, se retiraron las rejillas y se secaron eliminando el exceso de líquido del borde de las rejillas usando un papel de filtro. Se usó FEI Tecnai™ Spirit TEM para obtener imágenes de las fibras. La figura 10D muestra imágenes de TEM representativas de fibras de $\text{A}\beta\text{42}$ incubadas con fusión GAIM-Ig subestequiométrica abierta y estabilizada. Cuando se expusieron a fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas, las fibras de $\text{A}\beta\text{42}$ perdieron su arquitectura fibrilar (figura 10D). De manera similar, el análisis de TEM mostró que las fibras de Tau-K18P301L pierden su conformación fibrilar característica cuando se coincuban con una fusión GAIM-Ig abierta y estabilizada (figura 11C).

Ejemplo 14: Las fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas presentan una mayor inhibición de la agregación de amiloide

40 Se sometieron a prueba proteínas de fusión GAIM-Ig abiertas y estabilizadas para determinar la actividad de inhibición del ensamblaje mediante coincubación con monómeros de $\text{A}\beta\text{42}$ a 37°C durante 10 horas. Se siguió la formación de fibras de amiloide por fluorescencia de ThT y se comparó con la formación de fibras sin GAIM, así como también en presencia del control negativo PB113.

45 Se disolvieron cien microgramos de muestra monomérica de $\text{A}\beta\text{1-42}$ (rPéptido) tratada con HFIP en 80 μl de DMSO, se mezclaron completamente mediante pipeteo, se agitaron en vórtex y se diluyeron en 5,4 ml de D-PBS hasta una concentración final de $\text{A}\beta\text{1-42}$ de 4,04 μM . Las muestras de fusión GAIM-Ig se diluyeron en PBS hasta disoluciones

- madre intermedias de 10, 2,5, 0,63 y 0,16 μM . Se distribuyeron ochenta microlitros de disolución de monómero de $\text{A}\beta\text{1-42}$ en cada pocillo de una placa negra de 96 pocillos de fondo redondo (LVL, número de catálogo 225.LS.PP). Se añadieron diez microlitros de cada disolución madre de fusión GAIM-Ig a los pocillos que contenían $\text{A}\beta\text{1-42}$, seguido de la adición de 10 μl de ThT (33 μM en PBS), para una concentración final de 3,2 μM de $\text{A}\beta\text{1-42}$ y 3,3 μM de ThT por pocillo. La placa se selló con película transparente y se registró la fluorescencia de ThT a 430/485 nm (Ex/Em) cada 20 minutos durante 14 horas en un lector de placas Tecan Infinite® M1000 PRO mientras se incubaba a 37 °C con agitación vertical de 3 segundos cada 20 minutos. El porcentaje de agregación de $\text{A}\beta\text{42}$ para cada concentración de fusión GAIM-Ig se calculó en relación con los pocillos de $\text{A}\beta\text{42}$ no tratados (pocillos de control positivo).
- 10 Las fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas mostraron una inhibición del ensamblaje dependiente de la dosis cuando se añadieron durante 10 horas a las concentraciones indicadas (figura 12A). Las fusiones abiertas y estabilizadas mostraron además una mayor actividad de inhibición del ensamblaje en comparación con el armazón de control, PB120 (figuras 12A-12B). Por ejemplo, a 250 nM, las fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas representativas PB108 y PB116 mostraron un aumento del 40-20 % en el bloqueo de la formación de fibras en comparación con PB120 (figura 12B). La capacidad de cantidades subestequiométricas de fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas para bloquear de manera potente la formación de fibrillas de amiloide sugiere que las fusiones bloquean la formación de fibras de amiloide al unirse a las hebras β centrales en la fibra en crecimiento o semillas implicadas en el ensamblaje de fibras dependientes de nucleación (Krishnan *et al.* (2014) *J Mol Biol*, 426:2500-19).
- 20 De manera similar, las fusiones GAIM-Ig abiertas y estabilizadas mostraron una inhibición del ensamblaje dependiente de la dosis contra las fibras de tau (figura 12C). Se establecieron reacciones de ensamblaje de TauK18P301L incubando 10 μM de monómeros de tau en un tampón acetato de sodio 0,1 M pH 7,0 con 2 μM de heparina de bajo peso molecular (Fisher Scientific) a 37 °C durante 3 días en presencia de concentraciones variables de fusiones de GAIM (0-500 nM). La fluorescencia ThT de las reacciones de ensamblaje se registró diluyendo las muestras hasta 25 1 μM en una disolución de 5 μM de ThT. Los efectos inhibidores de GAIM sobre el ensamblaje de TauK18P301L se calcularon comparando el ensamblaje de TauK18P301L sin fusión de GAIM.
- El ensamblaje de fibras *in vitro* de tau de longitud completa o secuencias truncadas tales como MTBR o K18 requiere la presencia de heparina para promover la nucleación y el ensamblaje posterior. Las fusiones de GAIM sometidas a prueba inhibieron el ensamblaje de ftauKL en presencia de heparina. Además, las fusiones de GAIM abiertas y estabilizadas bloquearon la nucleación de tres a cinco veces mejor en comparación con PB120 (figura 12C-12D). Juntos, estos resultados indican que las fusiones de GAIM abiertas y estabilizadas se unen a productos intermedios en ruta de tanto $\text{A}\beta$ como tau e inhiben el ensamblaje de agregados de amiloide.
- 35 **Lista de secuencias**
- <110> PROCLARA BIOSCIENCES, INC.
- <120> MOTIVO DE INTERACCIÓN AMILOIDE GENERAL (GAIM)
- 40 <130> 12236.0009-00304
- <140>
- <141>
- 45 <150> 62/749.499
- <151> 23-10-2018
- <150> 62/685.757
- 50 <151> 15-06-2018
- <160> 54
- <170> PatentIn versión 3.5
- 55 <210> 1
- <211> 32
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 60 <220>
- <221> fuente
- <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
- 65 <400> 1

ES 2 960 493 T3

Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn Ser
 1 5 10 15

Phe Thr Asn Val Trp Lys Asp Asp Lys Thr Leu Asp Arg Tyr Ala Asn
 20 25 30

5 <210> 2
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 2

15 Ala Thr Thr Asp Ala Glu Cys Leu Ser Lys Pro Ala Phe Asp Gly Thr
 1 5 10 15

Leu Ser Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn
 20 25 30

20 <210> 3
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 3

30 Asp Asp Lys Thr Leu Asp
 1 5

35 <210> 4
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

40 <400> 4

Glu Gly Asp Ser
 1

45 <210> 5
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 5
 5 Phe Gln Asn Asn
 1
 <210> 6
 <211> 4
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 15 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 6
 Arg Gln Gly Ala
 1
 20 <210> 7
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
 30 <400> 7
 Gln Gly Thr Asp Pro Val Lys
 1 5
 <210> 8
 35 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 8
 Phe Gln Gly Asn
 1
 45 <210> 9
 <211> 4
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
 55 <400> 9

Val Asn Gly Val

1

<210> 10

<211> 4

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 10

Gln Gly Gly Lys

1

15

<210> 11

<211> 487

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

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

25

<400> 11

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
1 5 10 15

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Asp Asp Lys Thr Leu Asp Arg Tyr Ala
20 25 30

Asn Tyr Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr
35 40 45

Gly Asp Glu Thr Gln Cys Tyr Gly Thr Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala
50 55 60

Ile Pro Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Ser Glu Gly
65 70 75 80

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr
85 90 95

Pro Ile Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro
100 105 110

ES 2 960 493 T3

Pro Gly Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu
 115 120 125

Ser Gln Pro Leu Asn Thr Phe Met Phe Gln Asn Asn Arg Phe Arg Asn
 130 135 140

Arg Gln Gly Ala Leu Thr Val Tyr Thr Gly Thr Phe Thr Gln Gly Thr
 145 150 155 160

Asp Pro Val Lys Thr Tyr Tyr Gln Tyr Thr Pro Val Ser Ser Arg Ala
 165 170 175

Met Tyr Asp Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Phe Arg Asp Cys Ala Phe His
 180 185 190

Ser Gly Phe Asn Glu Asp Pro Phe Val Cys Glu Tyr Gln Gly Gln Ser
 195 200 205

Ser Asp Leu Pro Gln Pro Pro Ala Asn Ala Gly Gly Glu Ser Gly Gly
 210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240

Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser
 245 250 255

Gly Ala Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 260 265 270

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 275 280 285

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 290 295 300

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 305 310 315 320

ES 2 960 493 T3

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 325 330 335

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 340 345 350

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 355 360 365

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 370 375 380

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 385 390 395 400

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

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 420 425 430

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 435 440 445

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 450 455 460

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 465 470 475 480

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485

<210> 12

<211> 257

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 12

ES 2 960 493 T3

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
1 5 10 15

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Asp Asp Lys Thr Leu Asp Arg Tyr Ala
20 25 30

Asn Tyr Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr
35 40 45

Gly Asp Glu Thr Gln Cys Tyr Gly Thr Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala
50 55 60

Ile Pro Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
65 70 75 80

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr
85 90 95

Pro Ile Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro
100 105 110

Pro Gly Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu
115 120 125

Ser Gln Pro Leu Asn Thr Phe Met Phe Gln Asn Asn Arg Phe Arg Asn
130 135 140

Arg Gln Gly Ala Leu Thr Val Tyr Thr Gly Thr Phe Thr Gln Gly Thr
145 150 155 160

Asp Pro Val Lys Thr Tyr Tyr Gln Tyr Thr Pro Val Ser Ser Arg Ala
165 170 175

Met Tyr Asp Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Phe Arg Asp Cys Ala Phe His
180 185 190

Ser Gly Phe Asn Glu Asp Pro Phe Val Cys Glu Tyr Gln Gly Gln Ser
195 200 205

Ser Asp Leu Pro Gln Pro Pro Ala Asn Ala Gly Gly Glu Ser Gly Gly

ES 2 960 493 T3

210

215

220

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240

Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser
 245 250 255

Gly

<210> 13
 <211> 487
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 13

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
 1 5 10 15

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Asp Asp Lys Thr Leu Asp Arg Tyr Ala
 20 25 30

Asn Tyr Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr
 35 40 45

Gly Asp Glu Thr Gln Cys Tyr Gly His Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala
 50 55 60

Ile Pro Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
 65 70 75 80

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr
 85 90 95

Pro Ile Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro
 100 105 110

ES 2 960 493 T3

Pro Gly Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu
115 120 125

Ser Gln Pro Leu Asn Thr Phe Met Phe Gln Asn Asn Arg Phe Arg Asn
130 135 140

Arg Gln Gly Ala Leu Thr Val Tyr Thr Gly Thr Phe Thr Gln Gly Thr
145 150 155 160

Asp Pro Val Lys Thr Tyr Tyr Gln Tyr Thr Pro Val Ser Ser Arg Ala
165 170 175

Met Tyr Asp Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Phe Arg Asp Cys Ala Phe His
180 185 190

Ser Gly Phe Asn Glu Asp Pro Phe Val Cys Glu Tyr Gln Gly Gln Ser
195 200 205

Ser Asp Leu Pro Gln Pro Pro Ala Asn Ala Gly Gly Glu Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser
245 250 255

Gly Ala Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
260 265 270

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
275 280 285

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
290 295 300

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
305 310 315 320

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
325 330 335

ES 2 960 493 T3

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 340 345 350

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 355 360 365

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 370 375 380

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 385 390 395 400

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

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 420 425 430

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 435 440 445

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 450 455 460

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 465 470 475 480

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485

<210> 14

<211> 257

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 14

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn

ES 2 960 493 T3

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240

Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser
 245 250 255

Gly

5 <210> 15
 <211> 485
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 15

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
 1 5 10 15

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn Tyr
 20 25 30

Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
 35 40 45

Glu Thr Gln Cys Tyr Gly His Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
 50 55 60

Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
 65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr Pro Ile
 85 90 95

Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro Pro Gly
 100 105 110

Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu Ser Gln
 115 120 125

ES 2 960 493 T3

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

ES 2 960 493 T3

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 370 375 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 385 390 395 400

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 435 440 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys
 485

<210> 16

<211> 255

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 16

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
 1 5 10 15

ES 2 960 493 T3

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn Tyr
 20 25 30

Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
 35 40 45

Glu Thr Gln Cys Tyr Gly His Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
 50 55 60

Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
 65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr Pro Ile
 85 90 95

Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro Pro Gly
 100 105 110

Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu Ser Gln
 115 120 125

Pro Leu Asn Thr Phe Met Phe Gln Asn Asn Arg Phe Arg Asn Arg Gln
 130 135 140

Gly Ala Leu Thr Val Tyr Thr Gly Thr Phe Thr Gln Gly Thr Asp Pro
 145 150 155 160

Val Lys Thr Tyr Tyr Gln Tyr Thr Pro Val Ser Ser Arg Ala Met Tyr
 165 170 175

Asp Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Phe Arg Asp Cys Ala Phe His Ser Gly
 180 185 190

Phe Asn Glu Asp Pro Phe Val Cys Glu Tyr Gln Gly Gln Ser Ser Asp
 195 200 205

Leu Pro Gln Pro Pro Ala Asn Ala Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Ser
 210 215 220

Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly

ES 2 960 493 T3

225 230 235 240

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly
 245 250 255

<210> 17
 <211> 487
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 17

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Ser Leu Ala Lys Pro His Ile Glu Gly
 1 5 10 15

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Asp Asp Lys Thr Leu Asp Trp Tyr Ala
 20 25 30

Asn Tyr Glu Gly Ile Leu Trp Lys Ala Thr Gly Val Val Val Ile Thr
 35 40 45

Gly Asp Glu Thr Gln Val Tyr Ala Ile Trp Val Pro Val Gly Leu Ala
 50 55 60

Ile Pro Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
 65 70 75 80

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr
 85 90 95

Pro Ile Pro Gly Tyr Ile Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro
 100 105 110

Pro Gly Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu
 115 120 125

Ser His Pro Leu Asn Thr Phe Met Phe Gln Gly Asn Arg Phe Arg Asn
 130 135 140

ES 2 960 493 T3

Arg Gln Gly Ala Leu Thr Val Tyr Thr Gly Thr Phe Thr Gln Gly Thr
 145 150 155 160

Asp Pro Val Lys Thr Tyr Tyr Gln Tyr Thr Pro Val Ser Ser Arg Ala
 165 170 175

Met Tyr Asp Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Phe Arg Asp Val Ala Phe His
 180 185 190

Ser Gly Phe Asn Glu Asp Pro Leu Val Ala Glu Tyr Gln Gly Gln Leu
 195 200 205

Ser Tyr Leu Pro Gln Pro Pro Ala Asn Ala Gly Gly Glu Ser Gly Gly
 210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240

Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser
 245 250 255

Gly Ala Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 260 265 270

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 275 280 285

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 290 295 300

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 305 310 315 320

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 325 330 335

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 340 345 350

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 355 360 365

ES 2 960 493 T3

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 370 375 380

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 385 390 395 400

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

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 420 425 430

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 435 440 445

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 450 455 460

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 465 470 475 480

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 485

<210> 18

<211> 257

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 18

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Ser Leu Ala Lys Pro His Ile Glu Gly
 1 5 10 15

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Asp Asp Lys Thr Leu Asp Trp Tyr Ala
 20 25 30

Asn Tyr Glu Gly Ile Leu Trp Lys Ala Thr Gly Val Val Val Ile Thr

Gly

<210> 19

<211> 255

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 19

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
 1 5 10 15

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn Tyr
 20 25 30

Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
 35 40 45

Glu Thr Gln Cys Tyr Gly His Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
 50 55 60

Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
 65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr Pro Ile
 85 90 95

Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro Pro Gly
 100 105 110

Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu Ser Gln
 115 120 125

Pro Leu Asn Thr Phe Met Phe Gln Gly Asn Arg Phe Arg Asn Arg Gln
 130 135 140

Gly Ala Leu Thr Val Tyr Thr Gly Thr Phe Thr Gln Gly Thr Asp Pro
 145 150 155 160

ES 2 960 493 T3

Val Lys Thr Tyr Tyr Gln Tyr Thr Pro Val Ser Ser Arg Ala Met Tyr
 165 170 175

Asp Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Phe Arg Asp Cys Ala Phe His Ser Gly
 180 185 190

Phe Asn Glu Asp Pro Phe Val Cys Glu Tyr Gln Gly Gln Ser Ser Asp
 195 200 205

Leu Pro Gln Pro Pro Ala Asn Ala Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Ser
 210 215 220

Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
 225 230 235 240

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly
 245 250 255

<210> 20

<211> 255

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 20

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
 1 5 10 15

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn Tyr
 20 25 30

Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
 35 40 45

Glu Thr Gln Cys Tyr Gly His Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
 50 55 60

Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly

ES 2 960 493 T3

<220>

<221> fuente

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

5 <400> 21
 Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
 1 5 10 15
 Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn Tyr
 20 25 30
 Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
 35 40 45
 Glu Thr Gln Cys Tyr Gly His Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
 50 55 60
 Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
 65 70 75 80
 Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr Pro Ile
 85 90 95
 Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro Pro Gly
 100 105 110
 Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu Ser Gln
 115 120 125
 Pro Leu Asn Thr Phe Met Phe Gln Gly Asn Arg Phe Arg Ala Arg Gln
 130 135 140
 Gly Ala Leu Thr Val Tyr Thr Gly Thr Phe Thr Gln Gly Thr Asp Pro
 145 150 155 160
 Val Lys Thr Tyr Tyr Gln Tyr Thr Pro Val Ser Ser Arg Ala Met Tyr
 165 170 175
 Asp Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Phe Arg Asp Cys Ala Phe His Ser Gly
 180 185 190
 Phe Asn Glu Asp Pro Phe Val Cys Glu Tyr Gln Gly Gln Ser Ser Asp
 195 200 205

ES 2 960 493 T3

Leu Pro Gln Pro Pro Ala Asn Ala Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Ser
 210 215 220

Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
 225 230 235 240

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly
 245 250 255

<210> 22

<211> 255

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 22

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
 1 5 10 15

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn Tyr
 20 25 30

Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
 35 40 45

Glu Thr Gln Cys Tyr Gly His Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
 50 55 60

Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
 65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr Pro Ile
 85 90 95

Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro Pro Gly
 100 105 110

Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu Ser Gln

ES 2 960 493 T3

	115		120		125											
Pro	Leu	Asn	Thr	Phe	Met	Phe	Gln	Asn	Asn	Arg	Phe	Arg	Ala	Val	Asn	
	130					135					140					
Gly	Val	Leu	Thr	Val	Tyr	Thr	Gly	Thr	Phe	Thr	Gln	Gly	Thr	Asp	Pro	
145					150					155					160	
Val	Lys	Thr	Tyr	Tyr	Gln	Tyr	Thr	Pro	Val	Ser	Ser	Arg	Ala	Met	Tyr	
				165					170					175		
Asp	Ala	Tyr	Trp	Asn	Gly	Lys	Phe	Arg	Asp	Cys	Ala	Phe	His	Ser	Gly	
			180					185					190			
Phe	Asn	Glu	Asp	Pro	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Gln	Gly	Gln	Ser	Ser	Asp	
		195					200					205				
Leu	Pro	Gln	Pro	Pro	Ala	Asn	Ala	Gly	Gly	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	
	210					215					220					
Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Gly	
225					230					235					240	
Gly	Gly	Ser	Glu	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly		
				245				250						255		

<210> 23
 <211> 255
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 23

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

ES 2 960 493 T3

Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
 35 40 45

Glu His Gln Cys Tyr Gly Thr Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
 50 55 60

Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
 65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr Pro Ile
 85 90 95

Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro Pro Gly
 100 105 110

Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu Ser Gln
 115 120 125

Pro Leu Asn Thr Phe Met Phe Gln Gly Asn Arg Phe Arg Ala Arg Gln
 130 135 140

Gly Ala Leu Thr Val Tyr Thr Gly Thr Phe Thr Gln Gly Thr Asp Pro
 145 150 155 160

Val Lys Thr Tyr Tyr Gln Tyr Thr Pro Val Ser Ser Arg Ala Met Tyr
 165 170 175

Asp Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Phe Arg Asp Cys Ala Phe His Ser Gly
 180 185 190

Phe Asn Glu Asp Pro Phe Val Cys Glu Tyr Gln Gly Gln Ser Ser Asp
 195 200 205

Leu Pro Gln Pro Pro Ala Asn Ala Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Ser
 210 215 220

Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
 225 230 235 240

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly
 245 250 255

<210> 24
 <211> 255
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
 10
 <400> 24
 Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
 1 5 10 15

 Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn Tyr
 20 25 30

 Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
 35 40 45

 Glu His Gln Cys Tyr Gly Thr Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
 50 55 60

 Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
 65 70 75 80

 Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr Pro Ile
 85 90 95

 Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro Pro Gly
 100 105 110

 Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu Ser Gln
 115 120 125

 Pro Leu Asn Thr Phe Met Phe Gln Asn Asn Arg Phe Arg Ala Val Asn
 130 135 140

 Gly Val Leu Thr Val Tyr Thr Gly Thr Phe Thr Gln Gly Thr Asp Pro
 145 150 155 160

 Val Lys Thr Tyr Tyr Gln Tyr Thr Pro Val Ser Ser Arg Ala Met Tyr

ES 2 960 493 T3

165 170 175

Asp Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Phe Arg Asp Cys Ala Phe His Ser Gly
180 185 190

Phe Asn Glu Asp Pro Phe Val Cys Glu Tyr Gln Gly Gln Ser Ser Asp
195 200 205

Leu Pro Gln Pro Pro Ala Asn Ala Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Ser
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly
245 250 255

5 <210> 25
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 25

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
1 5 10 15

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn Tyr
20 25 30

Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
35 40 45

Glu His Gln Cys Tyr Gly Thr Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
50 55 60

Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
65 70 75 80

15

ES 2 960 493 T3

Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr Pro Ile
85 90 95

Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro Pro Gly
100 105 110

Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu Ser Gln
115 120 125

Pro Leu Asn Thr Phe Met Phe Gln Gly Asn Arg Phe Arg Asn Arg Gln
130 135 140

Gly Ala Leu Thr Val Tyr Thr Gly Thr Phe Thr Gln Gly Thr Asp Pro
145 150 155 160

Val Lys Thr Tyr Tyr Gln Tyr Thr Pro Val Ser Ser Arg Ala Met Tyr
165 170 175

Asp Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Phe Arg Asp Cys Ala Phe His Ser Gly
180 185 190

Phe Asn Glu Asp Pro Phe Val Cys Glu Tyr Gln Gly Gln Ser Ser Asp
195 200 205

Leu Pro Gln Pro Pro Ala Asn Ala Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Ser
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
225 230 235 240

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly
245 250 255

<210> 26

<211> 255

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

ES 2 960 493 T3

<400> 26

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

ES 2 960 493 T3

210

215

220

Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
 225 230 235 240

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly
 245 250 255

<210> 27

<211> 5

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 27

Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5

15

<210> 28

<211> 4

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

25

<400> 28

Gly Gly Gly Ser
 1

30

<210> 29

<211> 485

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <221> fuente

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

<400> 29

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
 1 5 10 15

40

ES 2 960 493 T3

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn Tyr
20 25 30

Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
35 40 45

Glu Thr Gln Cys Tyr Gly His Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
50 55 60

Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr Pro Ile
85 90 95

Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro Pro Gly
100 105 110

Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu Ser Gln
115 120 125

Pro Leu Asn Thr Phe Met Phe Gln Gly Asn Arg Phe Arg Asn Arg Gln
130 135 140

Gly Ala Leu Thr Val Tyr Thr Gly Thr Phe Thr Gln Gly Thr Asp Pro
145 150 155 160

Val Lys Thr Tyr Tyr Gln Tyr Thr Pro Val Ser Ser Arg Ala Met Tyr
165 170 175

Asp Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Phe Arg Asp Cys Ala Phe His Ser Gly
180 185 190

Phe Asn Glu Asp Pro Phe Val Cys Glu Tyr Gln Gly Gln Ser Ser Asp
195 200 205

Leu Pro Gln Pro Pro Ala Asn Ala Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Ser
210 215 220

ES 2 960 493 T3

Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
 225 230 235 240

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ala
 245 250 255

Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 260 265 270

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 275 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 290 295 300

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 305 310 315 320

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 325 330 335

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 370 375 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 385 390 395 400

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 435 440 445

ES 2 960 493 T3

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys
 485

<210> 30

<211> 485

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 30

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
 1 5 10 15

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn Tyr
 20 25 30

Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
 35 40 45

Glu Thr Gln Cys Tyr Gly His Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
 50 55 60

Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
 65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr Pro Ile
 85 90 95

Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro Pro Gly
 100 105 110

Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu Ser Gln

ES 2 960 493 T3

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

ES 2 960 493 T3

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 370 375 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 385 390 395 400

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 435 440 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys
 485

<210> 31

<211> 485

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 31

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
 1 5 10 15

ES 2 960 493 T3

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn Tyr
 20 25 30

Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
 35 40 45

Glu Thr Gln Cys Tyr Gly His Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
 50 55 60

Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
 65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr Pro Ile
 85 90 95

Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro Pro Gly
 100 105 110

Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu Ser Gln
 115 120 125

Pro Leu Asn Thr Phe Met Phe Gln Gly Asn Arg Phe Arg Ala Arg Gln
 130 135 140

Gly Ala Leu Thr Val Tyr Thr Gly Thr Phe Thr Gln Gly Thr Asp Pro
 145 150 155 160

Val Lys Thr Tyr Tyr Gln Tyr Thr Pro Val Ser Ser Arg Ala Met Tyr
 165 170 175

Asp Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Phe Arg Asp Cys Ala Phe His Ser Gly
 180 185 190

Phe Asn Glu Asp Pro Phe Val Cys Glu Tyr Gln Gly Gln Ser Ser Asp
 195 200 205

Leu Pro Gln Pro Pro Ala Asn Ala Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Ser
 210 215 220

ES 2 960 493 T3

Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
 225 230 235 240

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ala
 245 250 255

Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 260 265 270

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 275 280 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 290 295 300

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 305 310 315 320

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 325 330 335

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 370 375 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 385 390 395 400

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 435 440 445

ES 2 960 493 T3

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys
 485

<210> 32

<211> 485

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 32

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
 1 5 10 15

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn Tyr
 20 25 30

Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
 35 40 45

Glu Thr Gln Cys Tyr Gly His Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
 50 55 60

Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
 65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr Pro Ile
 85 90 95

Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro Pro Gly
 100 105 110

Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu Ser Gln

ES 2 960 493 T3

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

ES 2 960 493 T3

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 370 375 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 385 390 395 400

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 435 440 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys
 485

<210> 33

<211> 485

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 33

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
 1 5 10 15

ES 2 960 493 T3

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn Tyr
20 25 30

Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
35 40 45

Glu His Gln Cys Tyr Gly Thr Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
50 55 60

Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr Pro Ile
85 90 95

Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro Pro Gly
100 105 110

Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu Ser Gln
115 120 125

Pro Leu Asn Thr Phe Met Phe Gln Gly Asn Arg Phe Arg Ala Arg Gln
130 135 140

Gly Ala Leu Thr Val Tyr Thr Gly Thr Phe Thr Gln Gly Thr Asp Pro
145 150 155 160

Val Lys Thr Tyr Tyr Gln Tyr Thr Pro Val Ser Ser Arg Ala Met Tyr
165 170 175

Asp Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Phe Arg Asp Cys Ala Phe His Ser Gly
180 185 190

Phe Asn Glu Asp Pro Phe Val Cys Glu Tyr Gln Gly Gln Ser Ser Asp
195 200 205

Leu Pro Gln Pro Pro Ala Asn Ala Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Ser
210 215 220

ES 2 960 493 T3

Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
 225 230 235 240

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ala
 245 250 255

Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 260 265 270

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 275 280 285

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 290 295 300

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 305 310 315 320

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 325 330 335

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 370 375 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 385 390 395 400

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 435 440 445

ES 2 960 493 T3

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 34

<211> 485

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 34

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
1 5 10 15

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn Tyr
20 25 30

Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
35 40 45

Glu His Gln Cys Tyr Gly Thr Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
50 55 60

Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr Pro Ile
85 90 95

Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro Pro Gly
100 105 110

Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu Ser Gln

ES 2 960 493 T3

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

ES 2 960 493 T3

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 370 375 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 385 390 395 400

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 435 440 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys
 485

<210> 35

<211> 485

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 35

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
 1 5 10 15

ES 2 960 493 T3

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn Tyr
 20 25 30

Glu Gly Cys Leu Trp Asn Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
 35 40 45

Glu His Gln Cys Tyr Gly Thr Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
 50 55 60

Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
 65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr Pro Ile
 85 90 95

Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro Pro Gly
 100 105 110

Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu Ser Gln
 115 120 125

Pro Leu Asn Thr Phe Met Phe Gln Gly Asn Arg Phe Arg Asn Arg Gln
 130 135 140

Gly Ala Leu Thr Val Tyr Thr Gly Thr Phe Thr Gln Gly Thr Asp Pro
 145 150 155 160

Val Lys Thr Tyr Tyr Gln Tyr Thr Pro Val Ser Ser Arg Ala Met Tyr
 165 170 175

Asp Ala Tyr Trp Asn Gly Lys Phe Arg Asp Cys Ala Phe His Ser Gly
 180 185 190

Phe Asn Glu Asp Pro Phe Val Cys Glu Tyr Gln Gly Gln Ser Ser Asp
 195 200 205

Leu Pro Gln Pro Pro Ala Asn Ala Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Ser
 210 215 220

ES 2 960 493 T3

Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly
 225 230 235 240
 Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ala
 245 250 255
 Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 260 265 270
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 275 280 285
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 290 295 300
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 305 310 315 320
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 325 330 335
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 340 345 350
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 355 360 365
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 370 375 380
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 385 390 395 400
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 405 410 415
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 420 425 430
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 435 440 445

ES 2 960 493 T3

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys
 485

<210> 36

<211> 485

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 36

Met Ala Glu Thr Val Glu Ser Cys Leu Ala Lys Pro His Thr Glu Asn
 1 5 10 15

Ser Phe Thr Asn Val Trp Lys Glu Gly Asp Ser Arg Tyr Ala Asn Tyr
 20 25 30

Glu Gly Cys Leu Trp Ala Ala Gly Gly Val Val Val Cys Thr Gly Asp
 35 40 45

Glu His Gln Cys Tyr Gly Thr Trp Val Pro Ile Gly Leu Ala Ile Pro
 50 55 60

Glu Asn Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
 65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Thr Lys Pro Pro Glu Tyr Gly Asp Thr Pro Ile
 85 90 95

Pro Gly Tyr Thr Tyr Ile Asn Pro Leu Asp Gly Thr Tyr Pro Pro Gly
 100 105 110

Thr Glu Gln Asn Pro Ala Asn Pro Asn Pro Ser Leu Glu Glu Ser Gln

ES 2 960 493 T3

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

ES 2 960 493 T3

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 340 345 350

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 355 360 365

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 370 375 380

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 385 390 395 400

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 420 425 430

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 435 440 445

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 450 455 460

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly Lys
 485

<210> 37

<211> 765

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 37

ES 2 960 493 T3

atggccgaaa ccgtggaatc atgtctggcg aagccccata ccgagaactc cttcaccaac 60
 gtctggaaag agggcgacag ccgctacgcc aactacgagg gctgcctgtg gaacgccggt 120
 ggagtggtcg tctgcaccgg ggatgagact cagtgtctacg gacactgggt gcctatcgga 180
 ctggccattc ccgagaacga ggggggtggt agcgaaggcg gcggatcgga aggcggagga 240
 tctgaggagag ggggaaccaa gcctccggaa tacggcgaca ctccgatccc cgggtatacg 300
 tacatcaatc cgctggacgg gacctaccg cctggaactg agcagaacct ggccaacca 360
 aaccctagcc tcgaggaatc ccagccgttg aacaccttca tgttccaagg gaaccgcttc 420
 aggaacagac agggagcgtt gaccgtgtac actggcacct tcacacaagg caccgacccc 480
 gtcaagacct actaccagta cactcctgtg tctcgcggg ctatgtacga tgcgtactgg 540
 aatgggaagt ttcgggactg cgctttccac tccggcttca acgaggatcc attcgtgtgc 600
 gaatatcagg gccagagctc cgacctccc caaccccctg caaacgccgg cggagaatcc 660
 ggaggggat caggaggcgg aagcgaagg ggtggatccg aaggaggcgg atccgagggt 720
 ggaggctccg aagggggagg ctctggtggt ggctccggat cggga 765

<210> 38

<211> 765

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 38

atggccgaaa ccgtggaatc atgtctggcg aagccccata ccgagaactc cttcaccaac 60
 gtctggaaag agggcgacag ccgctacgcc aactacgagg gctgcctgtg gaacgccggt 120
 ggagtggtcg tctgcaccgg ggatgagact cagtgtctacg gacactgggt gcctatcgga 180
 ctggccattc ccgagaacga ggggggtggt agcgaaggcg gcggatcgga aggcggagga 240
 tctgaggagag ggggaaccaa gcctccggaa tacggcgaca ctccgatccc cgggtatacg 300
 tacatcaatc cgctggacgg gacctaccg cctggaactg agcagaacct ggccaacca 360
 aaccctagcc tcgaggaatc ccagccgttg aacaccttca tgttcaaaa caaccgcttc 420
 aggaacgtga acggagtgtt gaccgtgtac actggcacct tcacacaagg caccgacccc 480

ES 2 960 493 T3

gtcaagacct actaccagta cactcctgtg tctcgcggg ctatgtacga tgcgtactgg 540
aatgggaagt ttcgggactg cgctttccac tccggcttca acgaggatcc attcgtgtgc 600
gaatatcagg gccagagctc cgacctcccc caacccccctg caaacgccgg cggagaatcc 660
ggaggggggat caggaggcgg aagcgaaggg ggtggatccg aaggaggcgg atccgagggt 720
ggaggctccg aagggggagg ctctggtggt ggctccggat cggga 765

<210> 39
<211> 765
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

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

<400> 39

atggccgaaa ccgtggaatc atgtctggcg aagccccata ccgagaactc cttcaccaac 60
gtctggaaag agggcgacag ccgctacgcc aactacgagg gctgcctgtg gaacgccggt 120
ggagtggctc tctgcaccgg ggatgagact cagtgctacg gacactgggt gcctatcgga 180
ctggccattc ccgagaacga ggggggtggt agcgaaggcg gcggatcgga aggccggagga 240
tctgagggag ggggaaccaa gcctccggaa tacggcgaca ctccgatccc cgggtatacg 300
tacatcaatc cgctggacgg gacctaccg cctggaactg agcagaacc ggccaacca 360
aaccttagcc tcgaggaatc ccagccgtt aacaccttca tgttccaagg gaaccgcttc 420
agggctagac agggagcgt gaccgtgtac actggcacct tcacacaagg caccgacccc 480
gtcaagacct actaccagta cactcctgtg tctcgcggg ctatgtacga tgcgtactgg 540
aatgggaagt ttcgggactg cgctttccac tccggcttca acgaggatcc attcgtgtgc 600
gaatatcagg gccagagctc cgacctcccc caacccccctg caaacgccgg cggagaatcc 660
ggaggggggat caggaggcgg aagcgaaggg ggtggatccg aaggaggcgg atccgagggt 720
ggaggctccg aagggggagg ctctggtggt ggctccggat cggga 765

<210> 40
<211> 765
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

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

ES 2 960 493 T3

<400> 40

atggccgaaa ccgtggaatc atgtctggcg aagccccata ccgagaactc cttcaccaac 60
 gtctggaaag agggcgacag ccgctacgcc aactacgagg gctgcctgtg gaacgccggt 120
 ggagtggctc tctgcaccgg ggatgagact cagtgctacg gacactgggt gcctatcgga 180
 ctggccattc ccgagaacga ggggggtggt agcgaaggcg gcggatcgga aggcggagga 240
 tctgaggagag ggggaaccaa gcctccgaa tacggcgaca ctccgatccc cgggtatacg 300
 tacatcaatc cgctggacgg gacctaccg cctggaactg agcagaacct ggccaacca 360
 aaccctagcc tcgaggaatc ccagccgttg aacacctca tgttcaaaa caaccgcttc 420
 agggccgtga acggagtgt gaccgtgtac actggcacct tcacacaagg caccgacccc 480
 gtcaagacct actaccagta cactcctgtg tcctcgcggg ctatgtacga tgcgtactgg 540
 aatgggaagt ttcgggactg cgctttccac tccggcttca acgaggatcc attcgtgtgc 600
 gaatatcagg gccagagctc cgacctccc caaccccctg caaacgccgg cggagaatcc 660
 ggaggggat caggaggcgg aagcgaagg ggtggatccg aaggaggcgg atccgagggt 720
 ggaggctccg aagggggagg ctctggtggt ggctccggat cggga 765

5

<210> 41
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10

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

15

<400> 41

atggccgaaa ccgtggaatc atgtctggcg aagccccata ccgagaactc cttcaccaac 60
 gtctggaaag agggcgacag ccgctacgcc aactacgagg gctgcctgtg gaacgccggt 120
 ggagtggctc tctgcaccgg ggatgagcac cagtgctacg gaacttgggt gcctatcgga 180
 ctggccattc ccgagaacga ggggggtggt agcgaaggcg gcggatcgga aggcggagga 240
 tctgaggagag ggggaaccaa gcctccgaa tacggcgaca ctccgatccc cgggtatacg 300
 tacatcaatc cgctggacgg gacctaccg cctggaactg agcagaacct ggccaacca 360

ES 2 960 493 T3

aaccctagcc tcgaggaatc ccagccgttg aacaccttca tgttccaagg gaaccgcttc 420
 agggctagac agggagcgct gaccgtgtac actggcacct tcacacaagg caccgacccc 480
 gtcaagacct actaccagta cactcctgtg tcctcgcggg ctatgtacga tgcgtactgg 540
 aatgggaagt ttcgggactg cgctttccac tccggcttca acgaggatcc attcgtgtgc 600
 gaatatcagg gccagagctc cgacctcccc caaccccctg caaacgccgg cggagaatcc 660
 ggaggggggat caggaggcgg aagcgaaggg ggtggatccg aaggaggcgg atccgagggt 720
 ggaggctccg aagggggagg ctctggtggt ggctccggat cggga 765

<210> 42
 <211> 765
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

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

10

<400> 42

atggccgaaa ccgtggaatc atgtctggcg aagccccata ccgagaactc cttcaccaac 60
 gtctggaaag agggcgacag ccgctacgcc aactacgagg gctgcctgtg gaacgccggt 120
 ggagtggtcg tctgcaccgg ggatgagcac cagtgcctacg gaacttgggt gcctatcggg 180
 ctggccattc ccgagaacga ggggggtggt agcgaaggcg gcggatcggg aggcggagga 240
 tctgagggag ggggaaccaa gcctccggaa tacggcgaca ctccgatccc cgggtatacg 300
 tacatcaatc cgctggacgg gacctaccg cctggaactg agcagaacct ggccaaccca 360
 aaccctagcc tcgaggaatc ccagccgttg aacaccttca tgttcaaaa caaccgcttc 420
 agggccgtga acggagtgct gaccgtgtac actggcacct tcacacaagg caccgacccc 480
 gtcaagacct actaccagta cactcctgtg tcctcgcggg ctatgtacga tgcgtactgg 540
 aatgggaagt ttcgggactg cgctttccac tccggcttca acgaggatcc attcgtgtgc 600
 gaatatcagg gccagagctc cgacctcccc caaccccctg caaacgccgg cggagaatcc 660
 ggaggggggat caggaggcgg aagcgaaggg ggtggatccg aaggaggcgg atccgagggt 720
 ggaggctccg aagggggagg ctctggtggt ggctccggat cggga 765

15

<210> 43
 <211> 765

ES 2 960 493 T3

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

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

<400> 43

```

atggccgaaa ccgtggaatc atgtctggcg aagccccata ccgagaactc cttcaccaac      60
gtctggaaag agggcgacag ccgctacgcc aactacgagg gctgcctgtg gaacgccggt      120
ggagtggtcg tctgcaccgg ggatgagcat cagtgctacg gaacctgggt gcctatcgga      180
ctggccattc ccgagaacga ggggggtggt agcgaaggcg gcggatcgga aggcggagga      240
tctgagggag ggggaaccaa gcctccgaa tacggcgaca ctccgatccc cgggtatacg      300
tacatcaatc cgctggacgg gacctaccg cctggaactg agcagaacc ggccaacca      360
aaccctagcc tcgaggaatc ccagccgtt aacaccttca tgttccaagg gaaccgcttc      420
aggaacagac agggagcgct gaccgtgtac actggcacct tcacacaagg caccgacccc      480
gtcaagacct actaccagta cactcctgtg tctcgcggg ctatgtacga tgcgtactgg      540
aatgggaagt ttcgggactg cgctttccac tccggcttca acgaggatcc attcgtgtgc      600
gaatatcagg gccagagctc cgacctccc caaccccctg caaacgccgg cggagaatcc      660
ggagggggat caggaggcgg aagcgaagg ggtggatccg aaggaggcgg atccgagggt      720
10 ggaggctccg aagggggagg ctctggtggt ggctccggat cggga      765

```

15 <210> 44
<211> 765
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 44

```

atggccgaaa ccgtggaatc atgtctggcg aagccccata ccgagaactc cttcaccaac      60
gtctggaaag agggcgacag ccgctacgcc aactacgagg gctgcctgtg ggccgccggt      120
ggagtggtcg tctgcaccgg ggatgagcat cagtgctacg gaacctgggt gcctatcgga      180
ctggccattc ccgagaacga ggggggtggt agcgaaggcg gcggatcgga aggcggagga      240
tctgagggag ggggaaccaa gcctccgaa tacggcgaca ctccgatccc cgggtatacg      300

```

ES 2 960 493 T3

tacatcaatc cgctggacgg gacctacccg cctggaactg agcagaacct ggccaaccca 360
aaccctagcc tcgaggaatc ccagccgttg aacaccttca tgttccaagg gaaccgcttc 420
aggaacagac agggagcgct gaccgtgtac actggcacct tcacacaagg caccgacccc 480
gtcaagacct actaccagta cactcctgtg tcctcgcggg ctatgtacga tgcgtactgg 540
aatgggaagt ttcgggactg cgctttccac tccggcttca acgaggatcc attcgtgtgc 600
gaatatcagg gccagagctc cgacctcccc caaccccctg caaacgccgg cggagaatcc 660
ggagggggat caggaggcgg aagcgaaggg ggtggatccg aaggaggcgg atccgagggt 720
ggaggctccg aagggggagg ctctggtggt ggctccggat cggga 765

<210> 45
<211> 1458
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

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

<400> 45

atggccgaaa ccgtggaatc atgtctggcg aagccccata ccgagaactc cttcaccaac 60
gtctggaaag agggcgacag ccgctacgcc aactacgagg gctgcctgtg gaacgccggt 120
ggagtggctg tctgcaccgg ggatgagact cagtgtctacg gacactgggt gcctatcgga 180
ctggccattc ccgagaacga ggggggtggt agcgaaggcg gcggatcgga aggcggagga 240
tctgaggag ggggaaccaa gcctccgga tacggcgaca ctccgatccc cgggtatacg 300
tacatcaatc cgctggacgg gacctacccg cctggaactg agcagaacct ggccaaccca 360
aaccctagcc tcgaggaatc ccagccgttg aacaccttca tgttccaagg gaaccgcttc 420
aggaacagac agggagcgct gaccgtgtac actggcacct tcacacaagg caccgacccc 480
gtcaagacct actaccagta cactcctgtg tcctcgcggg ctatgtacga tgcgtactgg 540
aatgggaagt ttcgggactg cgctttccac tccggcttca acgaggatcc attcgtgtgc 600
gaatatcagg gccagagctc cgacctcccc caaccccctg caaacgccgg cggagaatcc 660
ggagggggat caggaggcgg aagcgaaggg ggtggatccg aaggaggcgg atccgagggt 720
ggaggctccg aagggggagg ctctggtggt ggctccggat cgggagccag atctgacaaa 780

actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 840
 ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgctg 900
 gtgggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 960
 gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1020
 gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1080
 gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1140
 ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1200
 gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1260
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1320
 tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1380
 ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1440
 ctgtctccgg gtaaatga 1458

<210> 46

<211> 1458

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 46

atggccgaaa ccgtggaatc atgtctggcg aagccccata ccgagaactc cttcaccaac 60
 gtctggaaag agggcgacag ccgctacgcc aactacgagg gctgcctgtg gaacgccggt 120
 ggagtggctg tctgcaccgg ggatgagact cagtgctacg gacactgggt gcctatcgga 180
 ctggccattc ccgagaacga ggggggtggt agcgaaggcg gcggatcgga aggcggagga 240
 tctgagggag ggggaaccaa gcctccgaa tacggcgaca ctccgatccc cgggtatacg 300
 tacatcaatc cgctggacgg gacctaccg cctggaactg agcagaacct ggccaacca 360
 aaccctagcc tcgaggaatc ccagccgtt aacaccttca tgttcaaaa caaccgcttc 420
 aggaacgtga acggagtgtg gaccgtgtac actggcacct tcacacaagg caccgacccc 480
 gtcaagacct actaccagta cactcctgtg tcctcgcggg ctatgtacga tgcgtactgg 540

ES 2 960 493 T3

aatgggaagt ttcgggactg cgctttccac tccggcttca acgaggatcc attcgtgtgc 600
 gaatatcagg gccagagctc cgacctcccc caacccccctg caaacgccgg cggagaatcc 660
 ggaggggggat caggaggcgg aagcgaaggg ggtggatccg aaggaggcgg atccgagggt 720
 ggaggctccg aagggggagg ctctggtggt ggctccggat cgggagccag atctgacaaa 780
 actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc 840
 tccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgctg 900
 gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 960
 gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1020
 gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1080
 gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1140
 ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1200
 gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1260
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1320
 tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1380
 ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1440
 ctgtctccgg gtaaatga 1458

<210> 47
 <211> 1458
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 47

atggccgaaa ccgtggaatc atgtctggcg aagccccata ccgagaactc cttaccaaac 60
 gtctggaaag agggcgacag ccgctacgcc aactacgagg gctgcctgtg gaacgccggt 120
 ggagtggctg tctgcaccgg ggatgagact cagtgctacg gacactgggt gcctatcgga 180
 ctggccattc ccgagaacga ggggggtggt agcgaaggcg gcggatcgga aggcggagga 240
 tctgagggag ggggaaccaa gcctccgaa tacggcgaca ctccgatccc cgggtatacg 300
 tacatcaatc cgctggacgg gacctaccg cctggaactg agcagaacc ggccaaccca 360

ES 2 960 493 T3

aaccctagcc tcgaggaatc ccagccgttg aacaccttca tgttccaagg gaaccgcttc 420
 agggctagac agggagcgct gaccgtgtac actggcacct tcacacaagg caccgacccc 480
 gtcaagacct actaccagta cactcctgtg tcctcgcggg ctatgtacga tgcgtactgg 540
 aatgggaagt ttcgggactg cgctttccac tccggcttca acgaggatcc attcgtgtgc 600
 gaatatcagg gccagagctc cgacctccc caaccccctg caaacgccgg cggagaatcc 660
 ggagggggat caggaggcgg aagcgaaggg ggtggatccg aaggaggcgg atccgagggt 720
 ggaggctccg aagggggagg ctctggtggt ggctccggat cgggagccag atctgacaaa 780
 actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 840
 ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccga ccctgaggt cacatgctg 900
 gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 960
 gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1020
 gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1080
 gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1140
 ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1200
 gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1260
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1320
 tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1380
 ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1440
 ctgtctccgg gtaaata 1458

<210> 48

<211> 1458

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 48

atggccgaaa ccgtggaatc atgtctggcg aagccccata ccgagaactc cttcaccaac 60
 gtctggaaag agggcgacag ccgctacgcc aactacgagg gctgcctgtg gaacgccggt 120
 ggagtggctg tctgcaccgg ggatgagact cagtgctacg gacactgggt gcctatcgga 180

ES 2 960 493 T3

ctggccattc ccgagaacga ggggggtggt agcgaaggcg gcggatcggga aggcggagga 240
tctgaggag ggggaaccaa gcctccggaa tacggcgaca ctccgatccc cgggtatacg 300
tacatcaatc cgctggacgg gacctaccg cctggaactg agcagaacct ggccaacca 360
aacctagcc tcgaggaatc ccagccgtt gacaccttca tgttcaaaa caaccgcttc 420
agggccgtga acggagtgct gaccgtgtac actggcacct tcacacaagg caccgacccc 480
gtcaagacct actaccagta cactcctgtg tcctcgcggg ctatgtacga tgcgtactgg 540
aatgggaagt ttcgggactg cgctttccac tccggcttca acgaggatcc attcgtgtgc 600
gaatatcagg gccagagctc cgacctccc caaccccctg caaacgccgg cggagaatcc 660
ggagggggat caggaggcgg aagcgaagg ggtggatccg aaggaggcgg atccgagggt 720
ggaggctccg aagggggagg ctctggtggt ggctccggat cgggagccag atctgacaaa 780
actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc 840
ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgctg 900
gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 960
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1020
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag 1080
gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1140
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1200
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1260
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1320
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1380
ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1440
ctgtctccgg gtaaata 1458

<210> 49
<211> 1458
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

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

<400> 49

atggccgaaa ccggtggaatc atgtctggcg aagccccata ccgagaactc cttcaccaac 60
 gtctggaaag agggcgacag ccgctacgcc aactacgagg gctgcctgtg gaacgccggt 120
 ggagtggtcg tctgcaccgg ggatgagcac cagtgtctac gaacttgggt gcctatcgga 180
 ctggccattc ccgagaacga ggggggtggt agcgaaggcg gcggatcgga aggccggagga 240
 tctgaggag ggggaaccaa gcctccggaa tacggcgaca ctccgatccc cgggtatacg 300
 tacatcaatc cgctggacgg gacctaccg cctggaactg agcagaacct ggccaacca 360
 aaccctagcc tcgaggaatc ccagccgtt aacaccttca tgttccaagg gaaccgcttc 420
 agggctagac agggagcgt gacctgttac actggcacct tcacacaagg caccgacccc 480
 gtcaagacct actaccagta cactcctgtg tctcgcggg ctatgtacga tgcgtactgg 540
 aatgggaagt ttcgggactg cgctttccac tccggcttca acgaggatcc attcgtgtgc 600
 gaatatcagg gccagagctc cgacctccc caaccccctg caaacgccgg cggagaatcc 660
 ggaggggat caggaggcgg aagcgaagg ggtggatccg aaggaggcgg atccgagggt 720
 ggaggctccg aagggggagg ctctggtggt ggctccggat cgggagccag atctgacaaa 780
 actcacacat gccaccgtg ccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc 840
 ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctccgga ccctgaggt cacatgctg 900
 gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 960
 gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1020
 gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1080
 gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1140
 ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1200
 gtcagcctga cctgcctggt caaaggctc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1260
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1320
 tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1380
 ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1440
 5 ctgtctccgg gtaaata 1458

<210> 50
 <211> 1458
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"
 10
 <400> 50

 atggccgaaa ccggtggaatc atgtctggcg aagccccata ccgagaactc cttcaccaac 60
 gtctggaaag agggcgacag ccgctacgcc aactacgagg gctgcctgtg gaacgccggt 120
 ggagtggctc tctgcaccgg ggatgagcac cagtgctacg gaacttgggt gcctatcgga 180
 ctggccattc ccgagaacga ggggggtggt agcgaaggcg gcggatcgga aggcggagga 240
 tctgaggag ggggaaccaa gcctccggaa tacggcgaca ctccgatccc cgggtatacg 300
 tacatcaatc cgctggacgg gacctaccg cctggaactg agcagaacct ggccaacca 360
 aaccctagcc tcgaggaatc ccagccgttg aacaccttca tgttcaaaa caaccgcttc 420
 agggccgtga acggagtgtg gaccgtgtac actggcacct tcacacaagg caccgacccc 480
 gtcaagacct actaccagta cactcctgtg tcctcgcggg ctatgtacga tgcgtactgg 540
 aatgggaagt ttcgggactg cgctttccac tccggcttca acgaggatcc attcgtgtgc 600
 gaatatcagg gccagagctc cgacctccc caaccccctg caaacgccgg cggagaatcc 660
 ggagggggat caggaggcgg aagcgaagg ggtggatccg aaggaggcgg atccgagggt 720
 ggaggctccg aagggggagg ctctggtggt ggctccggat cgggagccag atctgacaaa 780
 actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 840
 ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga ccctgaggt cacatgcgtg 900
 gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 960
 gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1020
 gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag 1080
 gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctcaaagc caaagggcag 1140
 ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1200
 gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatgccgtt ggagtgggag 1260

ES 2 960 493 T3

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1320
 tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1380
 ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1440
 ctgtctccgg gtaaatga 1458

<210> 51
 <211> 1458
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 51

atggccgaaa ccgtggaatc atgtctggcg aagccccata ccgagaactc cttcaccaac 60
 gtctggaaag agggcgacag ccgctacgcc aactacgagg gctgcctgtg gaacgccggt 120
 ggagtggctg tctgcactgg ggatgagcac cagtgctacg gaacctgggt gcctatcgga 180
 ctggccattc ccgagaacga ggggggtggt agcgaaggcg gcggatcgga aggcggagga 240
 tctgagggag ggggaaccaa gcctccgaa tacggcgaca ctccgatccc cgggtatacg 300
 tacatcaatc cgctggacgg gacctaccg cctggaactg agcagaacc ggccaacca 360
 aaccctagcc tcgaggaatc ccagccgtt aacacctca tgttccaagg gaaccgcttc 420
 agaacagac agggagcgt gaccgtgtac actggcacct tcacacaagg caccgacccc 480
 gtcaagacct actaccagta cactcctgtg tcctcgcggg ctatgtacga tgcgtactgg 540
 aatgggaagt ttcgggactg cgctttccac tccggcttca acgaggatcc attcgtgtgc 600
 gaatatcagg gccagagctc cgacctccc caaccccctg caaacgccgg cggagaatcc 660
 ggagggggat caggaggcgg aagcgaagg ggtggatccg aaggaggcgg atccgagggt 720
 ggaggctccg aagggggagg ctctggtggt ggctccgat cgggagccag atctgacaaa 780
 actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc 840
 ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgctg 900
 gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 960
 gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1020

ES 2 960 493 T3

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1080
 gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1140
 ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1200
 gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1260
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1320
 tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1380
 ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1440
 ctgtctccgg gtaaatga 1458

<210> 52
 <211> 1458
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

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

10

<400> 52

atggccgaaa ccgtggaatc atgtctggcg aagccccata ccgagaactc cttcaccaac 60
 gtctggaaag agggcgacag ccgctacgcc aactacgagg gctgcctgtg ggccgccggt 120
 ggagtggtcg tctgcactgg ggatgagcac cagtgctacg gaacctgggt gcctatcgga 180
 ctggccattc ccgagaacga ggggggtggt agcgaaggcg gcggatcgga aggcggagga 240
 tctgagggag ggggaaccaa gcctccgaa tacggcgaca ctccgatccc cgggtatagc 300
 tacatcaatc cgctggacgg gacctaccg cctggaactg agcagaacct ggccaacca 360
 aaccctagcc tcgaggaatc ccagccgtt aacaccttca tgttccaagg gaaccgcttc 420
 aggaacagac agggagcgct gaccgtgtac actggcacct tcacacaagg caccgacccc 480
 gtcaagacct actaccagta cactcctgtg tcctcgcggg ctatgtacga tgcgtactgg 540
 aatgggaagt ttcgggactg cgctttccac tccggcttca acgaggatcc attcgtgtgc 600
 gaatatcagg gccagagctc cgacctccc caaccccctg caaacgccgg cggagaatcc 660
 ggagggggat caggaggcgg aagcgaagg ggtggatccg aaggaggcgg atccgagggt 720
 ggaggctccg aagggggagg ctctggtggt ggctccggat cgggagccag atctgacaaa 780

ES 2 960 493 T3

actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc 840
 ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg 900
 gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 960
 gagggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1020
 gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1080
 gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1140
 ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1200
 gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1260
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1320
 tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1380
 ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1440
 ctgtctccgg gtaaata 1458

<210> 53
 <211> 6
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: etiqueta de 6xHis sintética"

<400> 53

His His His His His His
 1 5

15 <210> 54
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

25 <400> 54

Glu Asp Gly Ser
 1

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido que comprende una variante del motivo de interacción amiloide general (GAIM) de la proteína del gen 3 del bacteriófago filamentoso (g3p) de la secuencia de aminoácidos de partida SEQ ID NO: 16, en donde la variante difiere de SEQ ID NO: 16 en uno o más conjuntos de cambios de aminoácidos seleccionados de:
- 5 a) sustitución de T50 con cualquier aminoácido y H55T;
- 10 b) N137G;
- c) N142A;
- 15 d) R143V y Q144N; o
R143V, Q144N y A146V; o
R143V, Q144N y A146T; o
- 20 R143V, Q144N y A146K; y
- e) Q156V, G157N, Δ T158, Δ D159, Δ P160 y V161G; o
Q156Y, G157N, Δ T158, Δ D159, Δ P160 y V161G; o
- 25 G157N, Δ T158, Δ D159, Δ P160 y V161G; o
 Δ T158, Δ D159, Δ P160 y V161G;
- 30 en donde la variante opcionalmente difiere además de SEQ ID NO: 16 en uno o más conjuntos de cambios de aminoácidos seleccionados de:
- f) Δ M1; o
- 35 Δ M1 y Δ A2; y
- g) sustitución de N38 con cualquier aminoácido que no sea cisteína; o
- 40 sustitución de N38 con cualquier aminoácido que no sea cisteína y sustitución de G40 con cualquier aminoácido que no sea cisteína; o
- sustitución de G40 con cualquier aminoácido que no sea cisteína, treonina o serina.
2. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde la sustitución de T50 se selecciona del grupo que consiste en T50G, T50H, T50K y T50R.
3. El polipéptido de la reivindicación 2, en donde la sustitución de T50 es T50H.
4. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde la variante difiere de SEQ ID NO: 16 al menos en Δ M1 y Δ A2.
5. El polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la variante difiere de SEQ ID NO: 16 al menos en N137G y/o N142A.
6. El polipéptido de la reivindicación 4, en donde la variante difiere además de SEQ ID NO: 16 en uno o más conjuntos de cambios de aminoácidos seleccionados de:
- 55 a) sustitución de T50 con cualquier aminoácido y H55T; y
- 60 b) R143V y Q144N; o
R143V, Q144N y A146V; o
R143V, Q144N y A146T; o
- 65 R143V, Q144N y A146K;

7. El polipéptido de la reivindicación 6, en donde la sustitución de T50 se selecciona del grupo que consiste en T50G, T50H, T50K y T50R.
- 5 8. El polipéptido de la reivindicación 7, en donde la sustitución de T50 es T50H.
9. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde la variante de SEQ ID NO: 16 se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25 y SEQ ID NO: 26.
- 10 10. El polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende además una región constante de inmunoglobulina.
- 15 11. El polipéptido de la reivindicación 10, en donde la secuencia de región constante de inmunoglobulina es la porción Fc de una IgG humana.
12. El polipéptido de la reivindicación 11, que consiste en el polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y la porción Fc de una IgG humana.
- 20 13. El polipéptido de la reivindicación 12, en donde la IgG humana es IgG1 humana.
14. Un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de:
- 25 a) SEQ ID NO: 29;
- b) SEQ ID NO: 30;
- c) SEQ ID NO: 31;
- 30 d) SEQ ID NO: 32;
- e) SEQ ID NO: 33;
- 35 f) SEQ ID NO: 34;
- g) SEQ ID NO: 35; y
- h) SEQ ID NO: 36;
- 40 en donde la variante opcionalmente tiene uno o más conjuntos de cambios de aminoácidos seleccionados de:
- i) $\Delta M1$; o
- 45 $\Delta M1$ y $\Delta A2$; y
- j) $\Delta K485$.
- 50 15. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un portador farmacéuticamente aceptable.
16. Un oligonucleótido que comprende un ácido nucleico que codifica para un polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14.
- 55 17. El oligonucleótido de la reivindicación 16, en donde el ácido nucleico que codifica para el polipéptido comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 y SEQ ID NO: 44.
- 60 18. El oligonucleótido de la reivindicación 16, en donde el ácido nucleico que codifica para el polipéptido consiste en una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51 y SEQ ID NO: 52.
19. Un vector que comprende el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 16-18.
- 65 20. Una célula huésped que comprende el vector de la reivindicación 19.

21. La célula huésped de la reivindicación 20, en donde la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en una célula de insecto, una célula fúngica, una célula vegetal, una célula bacteriana, una célula de mamífero y una célula animal transgénica.
- 5 22. La célula huésped de la reivindicación 21, en donde la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en células HEK293, células derivadas de HEK293, células CHO, células derivadas de CHO, células HeLa y células COS.
- 10 23. Un método para fabricar una proteína que se une a amiloide, que comprende expresar la proteína codificada por el ácido nucleico en el vector de la reivindicación 19 y aislar la proteína expresada.
24. Una proteína que se une a amiloide, producida expresando la proteína codificada por el ácido nucleico en el vector de la reivindicación 19 y aislando la proteína expresada.
- 15 25. La proteína de la reivindicación 24, en donde la proteína se expresa cultivando la célula huésped de una cualquiera de las reivindicaciones 20-22.
26. Un polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o la composición farmacéutica de la reivindicación 15 para su uso para reducir el amiloide, inhibir la formación de amiloide, inhibir la agregación de amiloide o eliminar y/o prevenir la formación de oligómeros tóxicos en un sujeto que lo necesite.
- 20 27. El polipéptido o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 26, en donde el amiloide o los oligómeros comprenden una proteína seleccionada de un receptor de andrógeno; apolipoproteína AI; apolipoproteína AII; apolipoproteína AIV; amiloide A aposérico; A β ; ABri; ADan; atrofina-1; factor natriurético auricular; ataxina; calcitonina; γ -cristalina; cistatina C; fibrinógeno; gelsolina; huntingtina; insulina; polipéptido amiloide de los islotes; cadena ligera kappa de inmunoglobulina; cadena ligera lambda de inmunoglobulina; queratoepitelina; queratina; lactaedrina; lactoferrina; lisozima; proteína C tensioactiva pulmonar; medina; proteína asociada a ameloblastos odontogénicos; proteína priónica; procalcitonina; prolactina; semenogelina I; amiloide A sérico; superóxido dismutasa I; β 2-microglobulina; proteína de unión a caja TATA; tau; transtiretina; y α -sinucleína.
- 25 28. Un polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o composición farmacéutica de la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto que lo necesita, en donde la enfermedad se selecciona de enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Alzheimer de aparición temprana; enfermedad de Alzheimer de aparición tardía; enfermedad de Alzheimer presintomática; amiloidosis AL; esclerosis lateral amiotrófica (ALS); complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo-demencia; demencia de granos argirófilos; amiloidosis medial aórtica; amiloidosis ApoAI; amiloidosis ApoAII; amiloidosis ApoAIV; amiloidosis auricular; demencia británica/danesa; cataratas; degeneración corticobasal; amiloidosis corneal asociada con triquiasis; enfermedad relacionada con placas de cistatina C; enfermedad coronaria relacionada con placas de cistatina C; enfermedad renal relacionada con placas de cistatina C; amiloidosis cutánea por liquen; demencia pugilística; atrofia dentatorubral-palidoluisiana; ovillos neurofibrilares difusos con calcificación; demencia con cuerpos de Lewy; síndrome de Down; miocardiopatía amiloidótica familiar (FAC); polineuropatía amiloidótica familiar (FAP); demencia británica familiar; demencia danesa familiar; encefalopatía familiar; fiebre mediterránea familiar; amiloidosis por fibrinógeno; amiloidosis hereditaria finlandesa; demencia frontotemporal con parkinsonismo; degeneración lobular frontotemporal (FTLD); demencia del lóbulo frontotemporal; enfermedad de Hallervorden-Spatz; amiloidosis relacionada con hemodiálisis; angiopatía amiloide cerebral hereditaria; hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis; distrofia corneal reticular hereditaria; enfermedad de Huntington; angiopatía amiloide cerebral hereditaria islandesa; miositis por cuerpos de inclusión; amiloidosis localizada por inyección; amiloidosis de polipéptido amiloide de los islotes; amiloidosis por lisozima; mieloma múltiple; distrofia miotónica; enfermedad de Niemann-Pick de tipo C; enfermedad de motoneuronas no guameña con ovillos neurofibrilares; enfermedad de Parkinson; amiloidosis periférica; enfermedad de Pick; prolactinoma hipofisario; parkinsonismo postencefalítico; angiopatía amiloide cerebral por proteína priónica; enfermedad mediada por priones; kuru; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD); enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS); insomnio familiar fatal (FFI); encefalopatía espongiiforme ovina; encefalopatía espongiiforme; proteinosis alveolar pulmonar; gliosis subcortical progresiva; parálisis supranuclear progresiva; amiloidosis sistémica senil; amiloidosis sérica AA; atrofia muscular espinal y bulbar; ataxia espinocerebelosa (SCA1, SCA3, SCA6 o SCA7); panencefalitis esclerosante subaguda; amiloidosis sistémica; amiloidosis familiar; amiloidosis de tipo silvestre; demencia por ovillos únicamente; y tauopatías.
- 30 29. El polipéptido o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 28, en donde la enfermedad se selecciona de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington.
- 35 30. El polipéptido o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 29, en donde la enfermedad es enfermedad de Alzheimer.
- 40 45 50 55 60 65

31. El polipéptido o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 28, en donde la enfermedad es una enfermedad mediada por priones seleccionada de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, kuru, insomnio familiar fatal y enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker.
- 5 32. Un agente de obtención de imágenes de amiloide que comprende el polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y una etiqueta detectable.
33. El agente de obtención de imágenes de amiloide de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicha etiqueta detectable incluye etiquetas fluorescentes o radioetiquetas, tales como 18F, 11C y 123I.
- 10 34. El agente de obtención de imágenes de amiloide de acuerdo con la reivindicación 32 o 33, en donde el agente de obtención de imágenes puede detectar proteína amiloide y diagnosticar una enfermedad asociada con proteína amiloide mal plegada y/o agregada.
- 15 35. El uso *in vitro* del agente de obtención de imágenes de amiloide de acuerdo con la reivindicación 32 o 33 para detectar depósitos de amiloide en una muestra de un sujeto.
- 20 36. Un agente de obtención de imágenes de amiloide de acuerdo con la reivindicación 32 o 33 para su uso en el diagnóstico *in vivo* de una enfermedad de plegamiento incorrecto de proteínas, agregación de proteínas o neurodegenerativa.

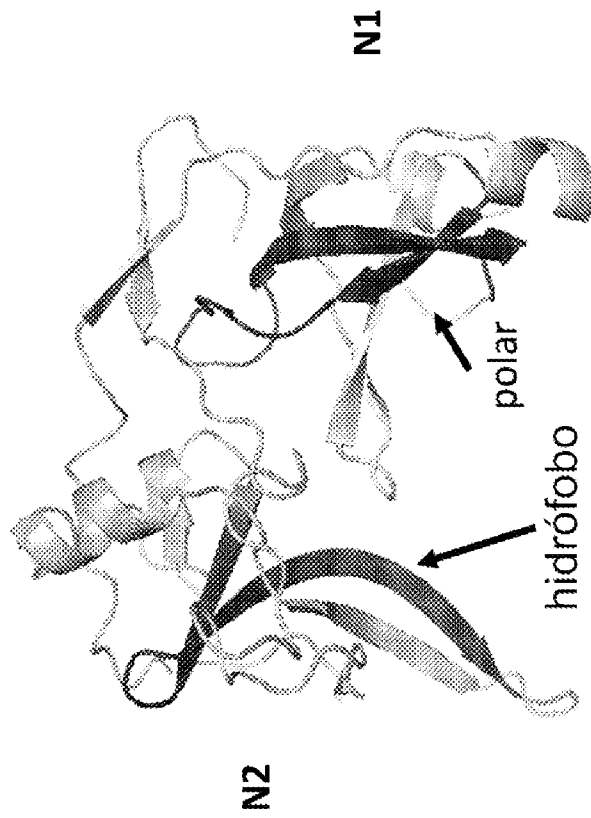


Fig. 1A

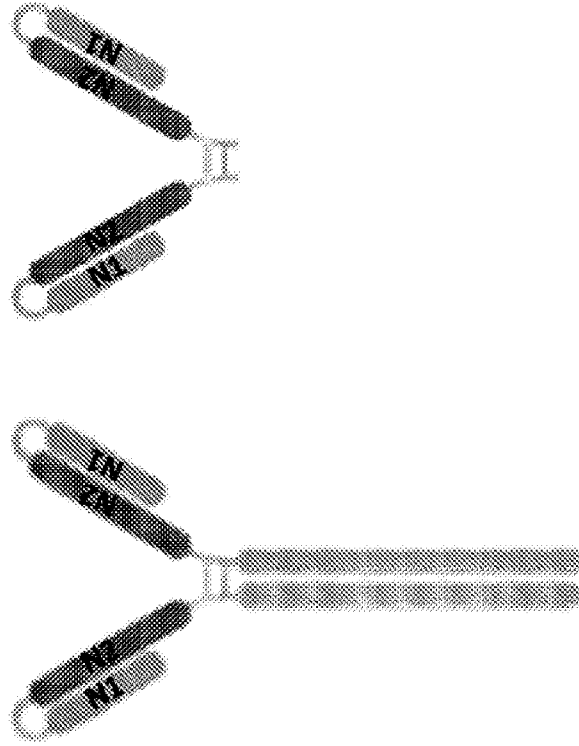


Fig. 1B

Fig. 1C

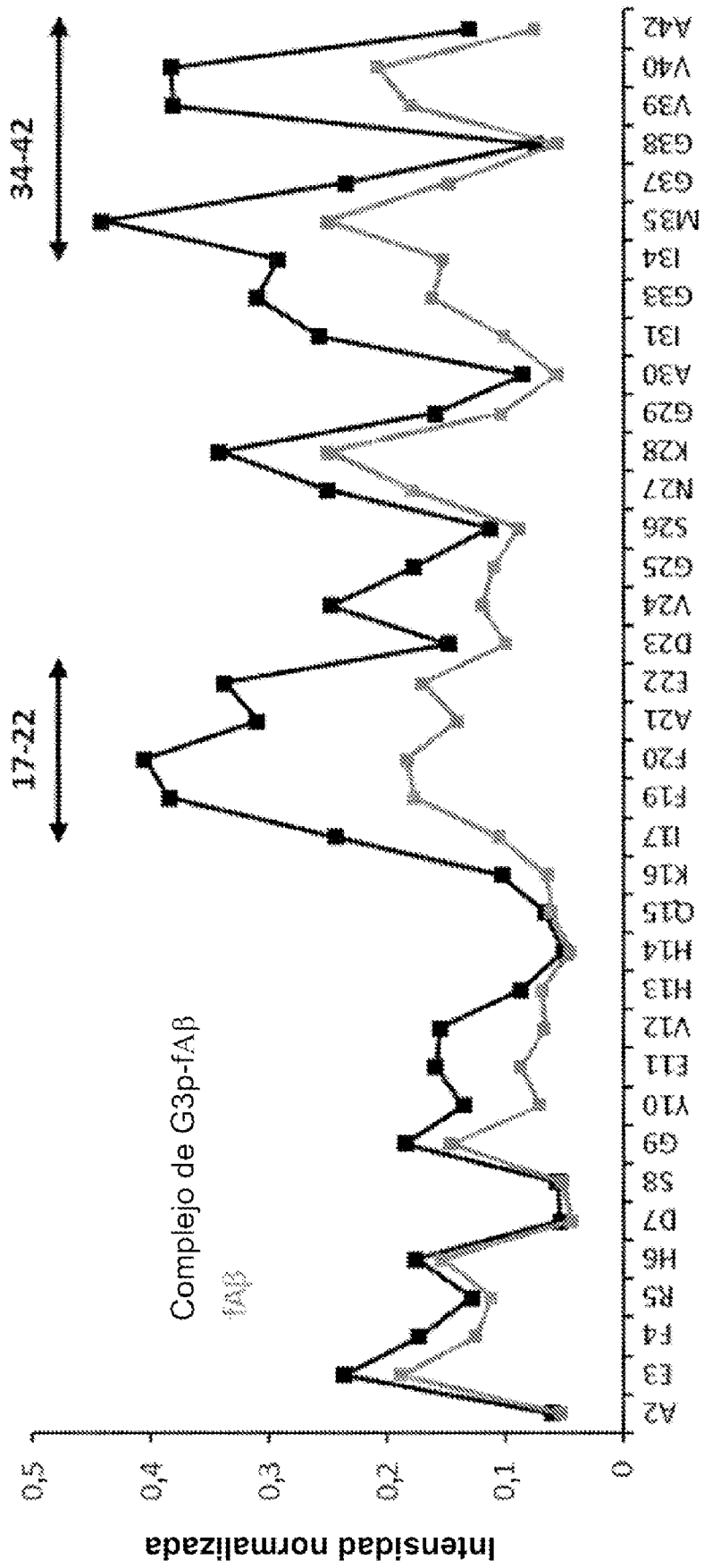


Fig. 2

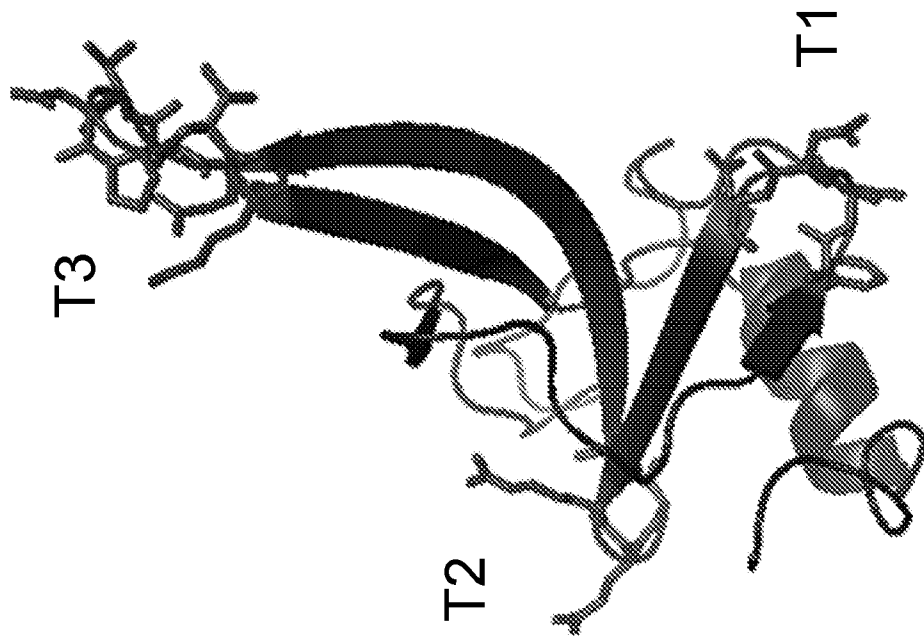


Fig. 3C

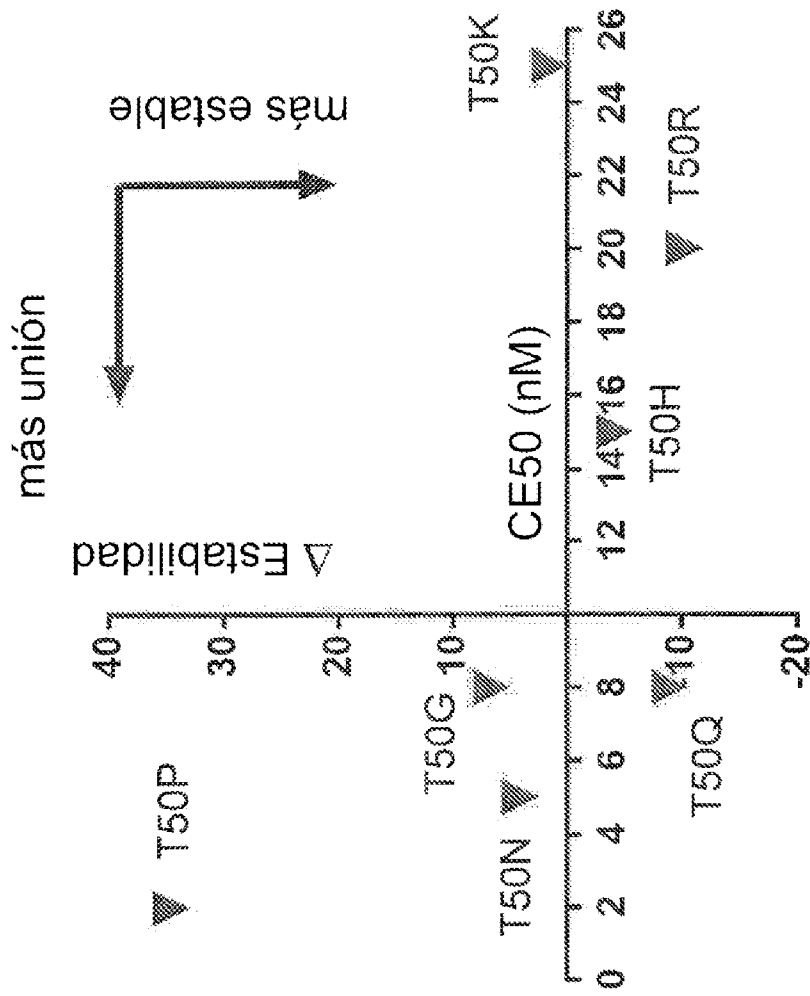


Fig. 3D

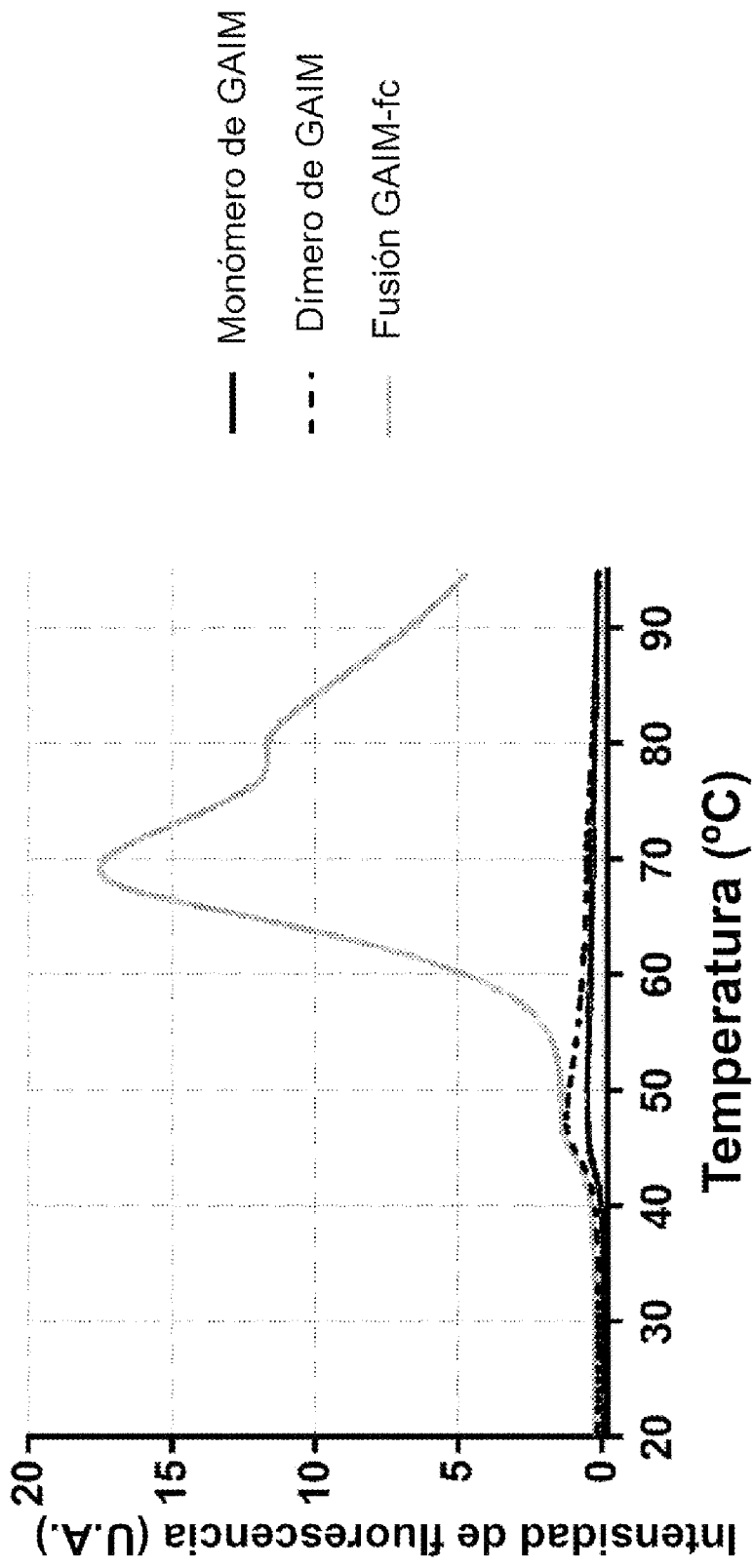
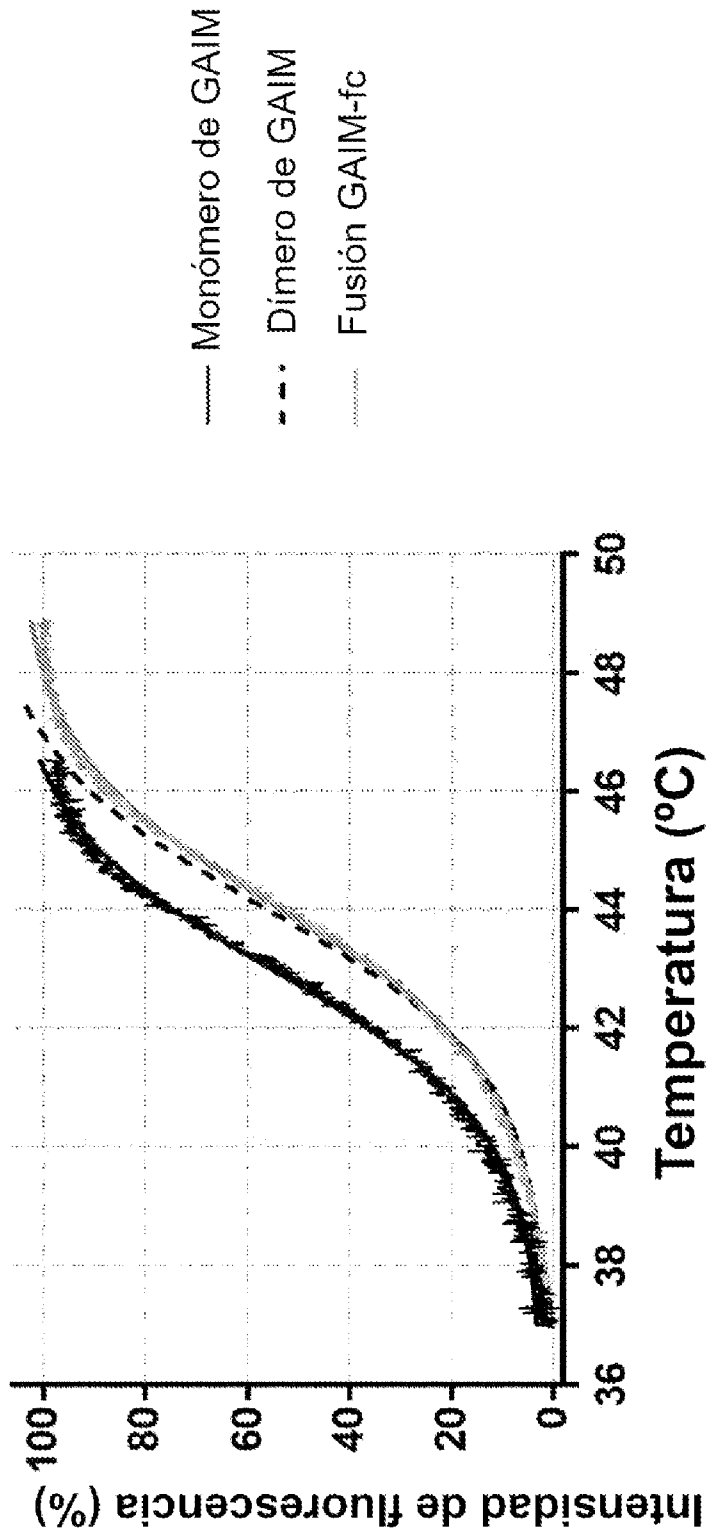


Fig. 4A



Valores sigmoides, de 4PL, de mejor ajuste		
Monómero de GAIM	Dímero de GAIM	Fusión GAIM-fc
T _m 1 (°C)	42,95	44,02
		43,98

Fig. 4B

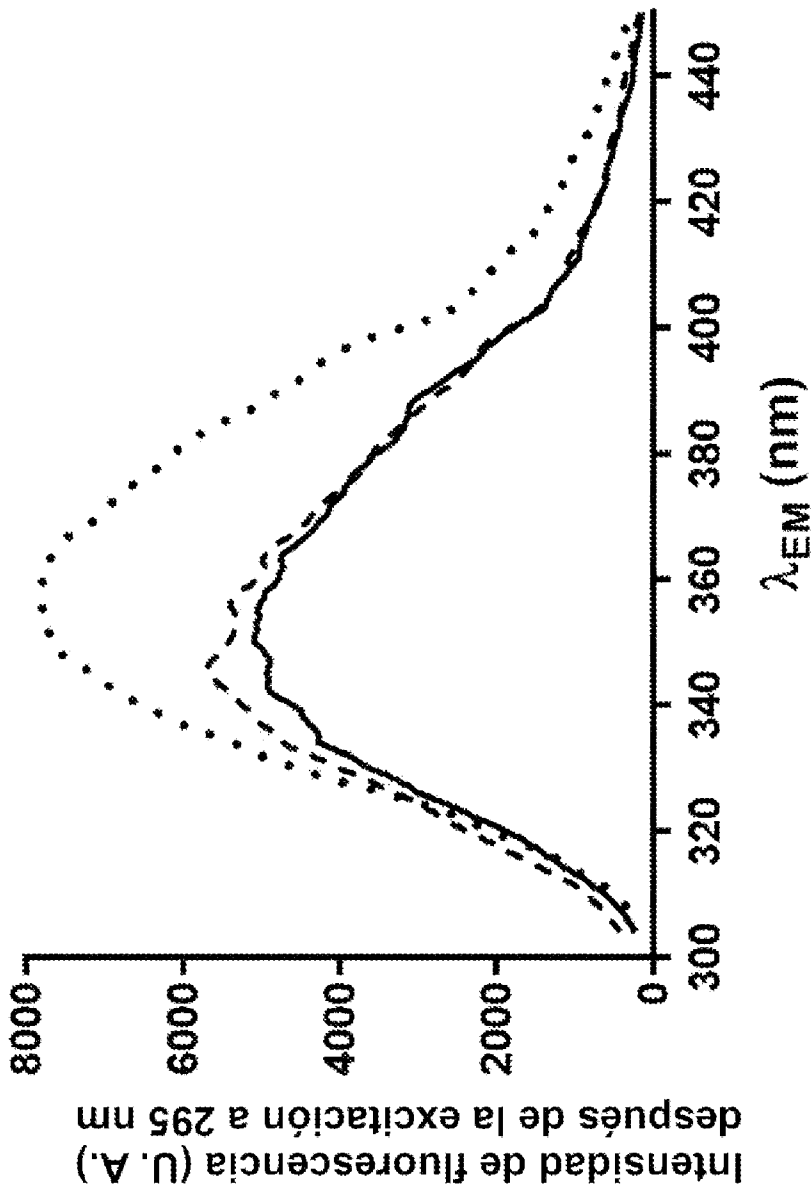


Fig. 5A

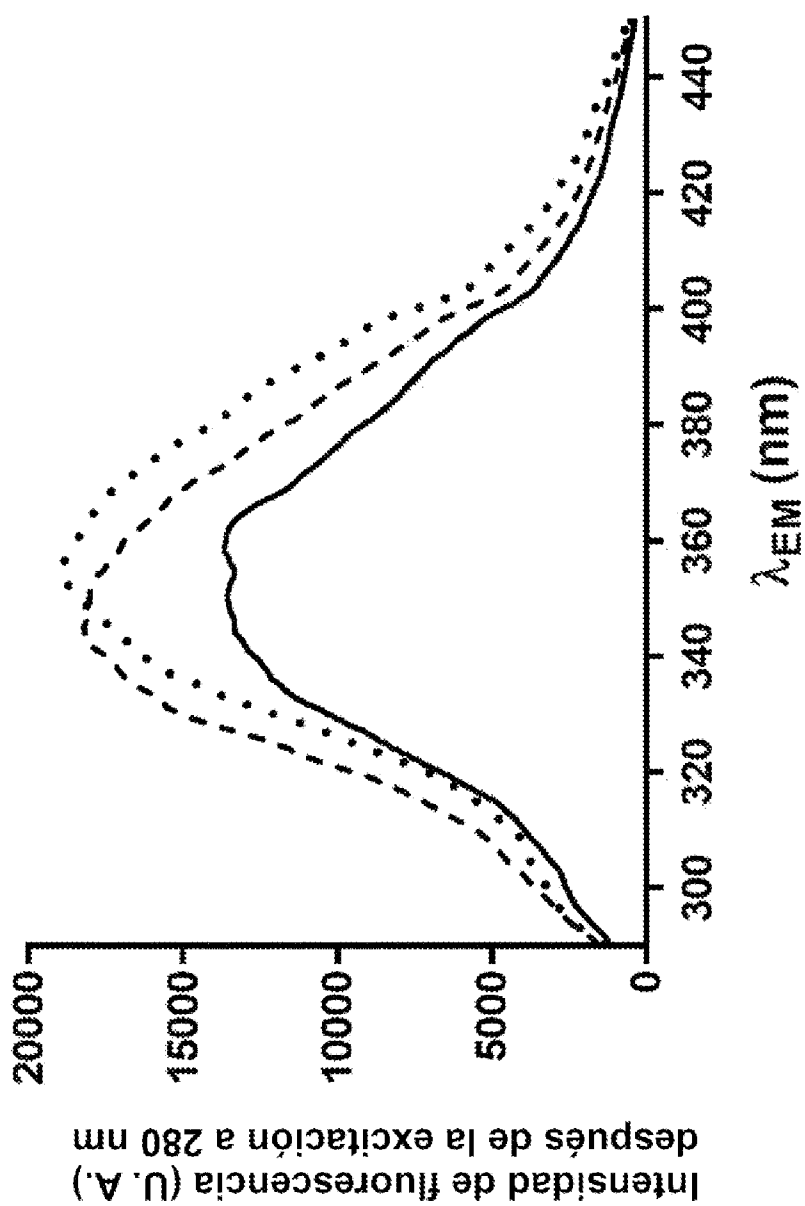


Fig. 5B

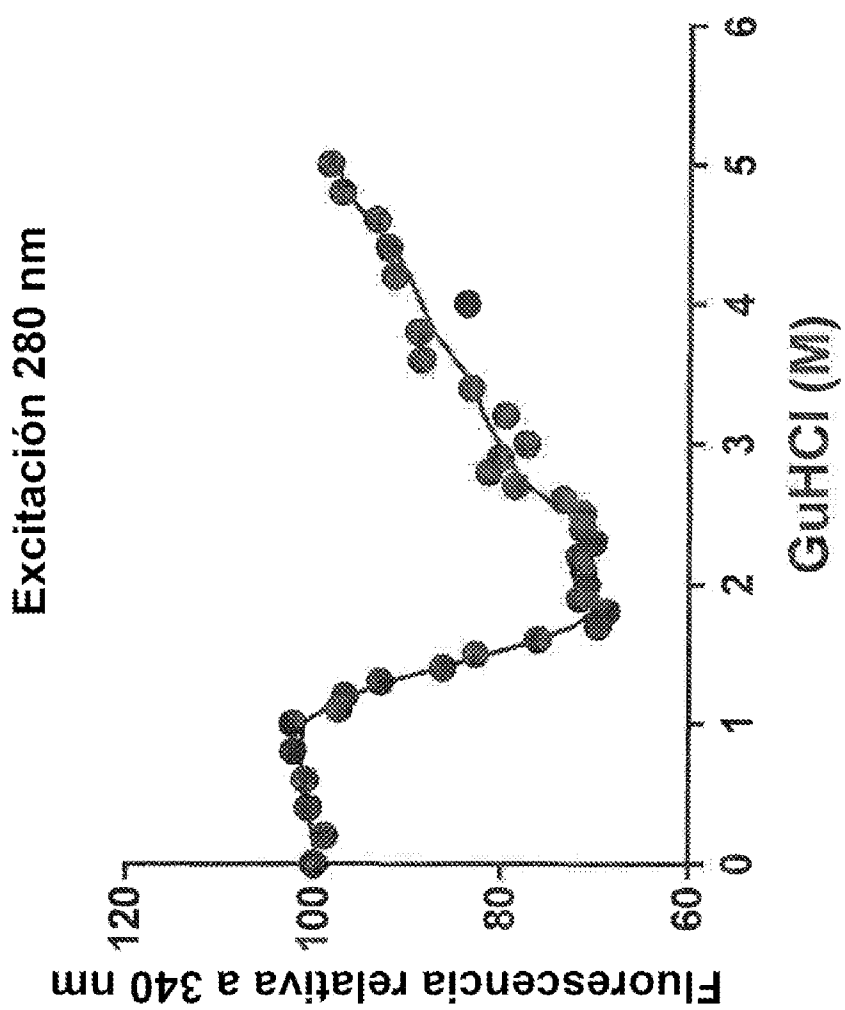


Fig. 5C

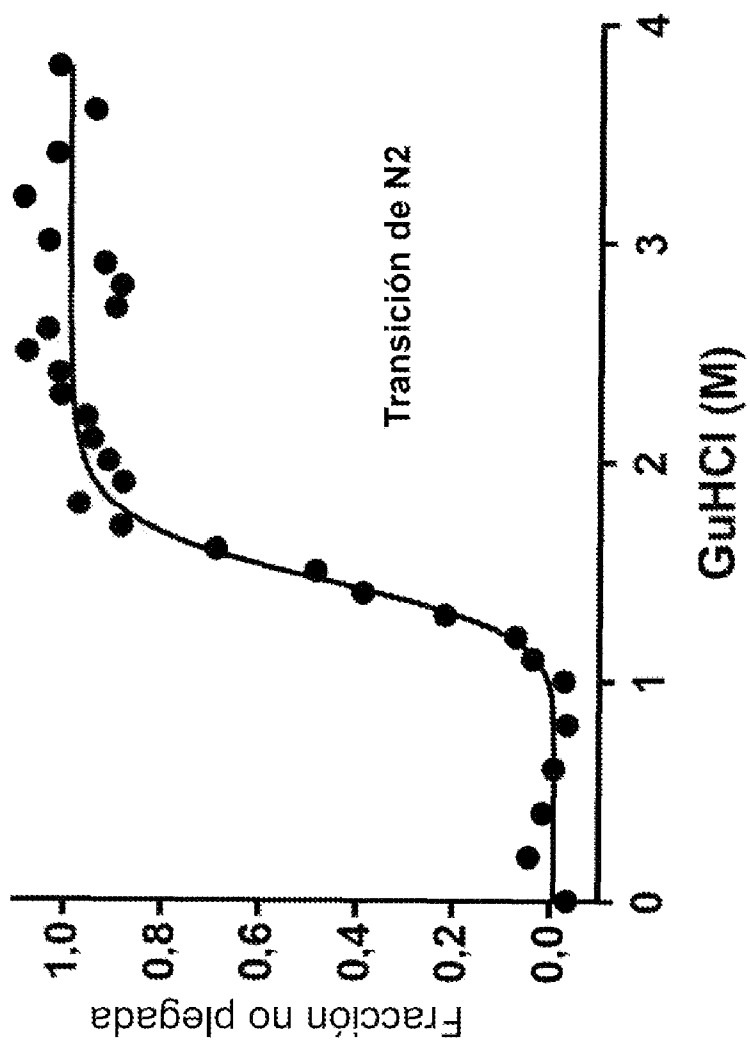


Fig. 5D

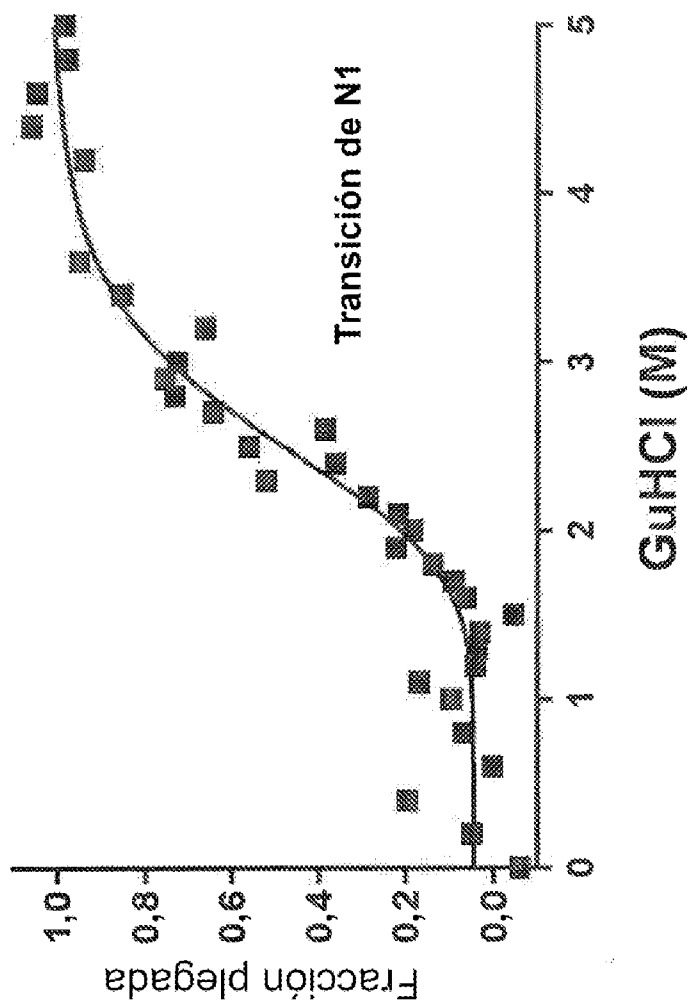


Fig. 5E

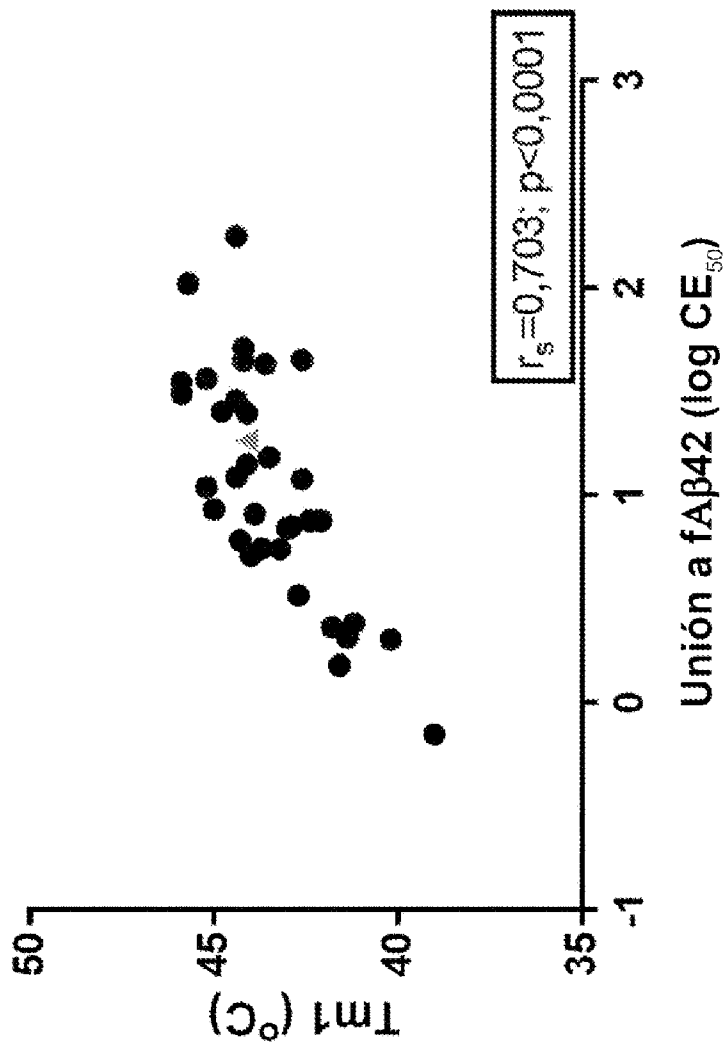


Fig. 6A

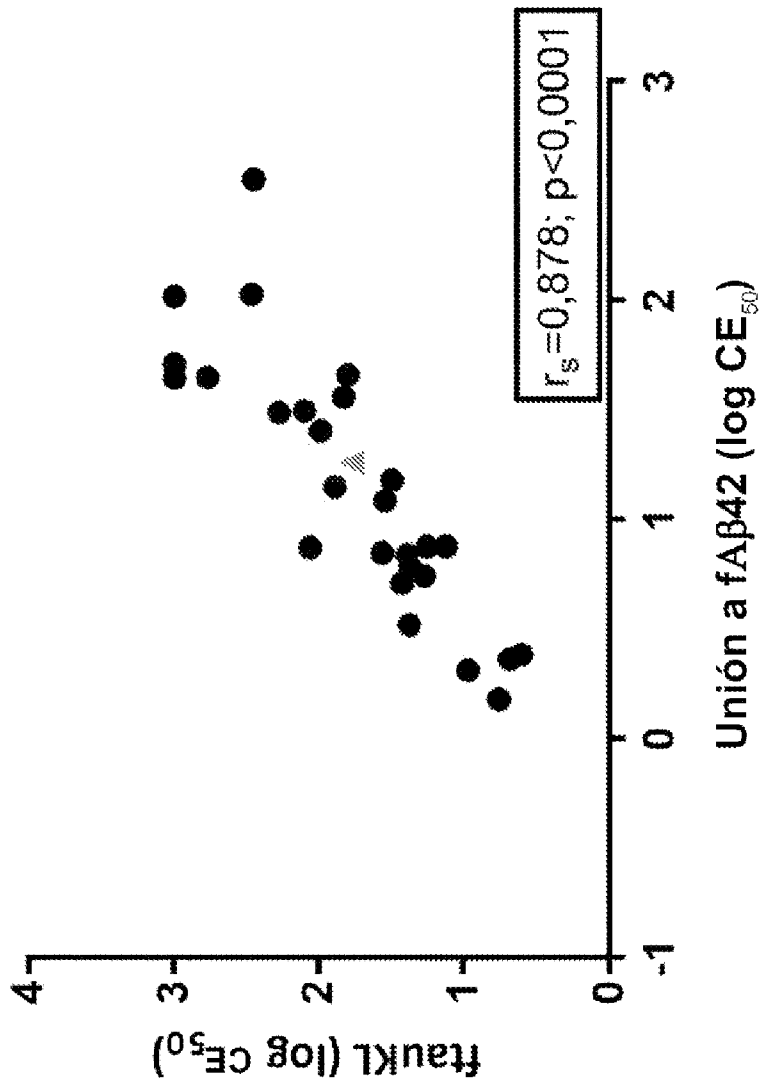


Fig. 6B

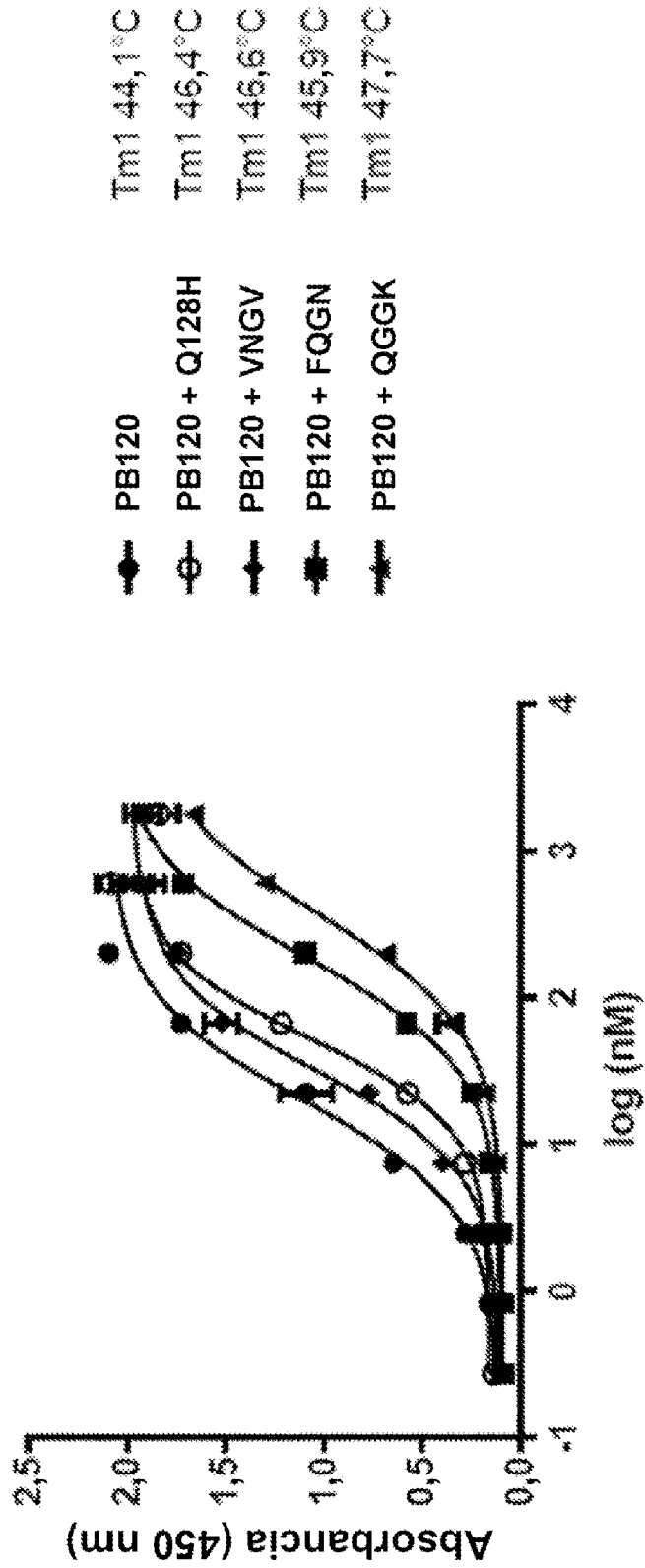


Fig. 7A

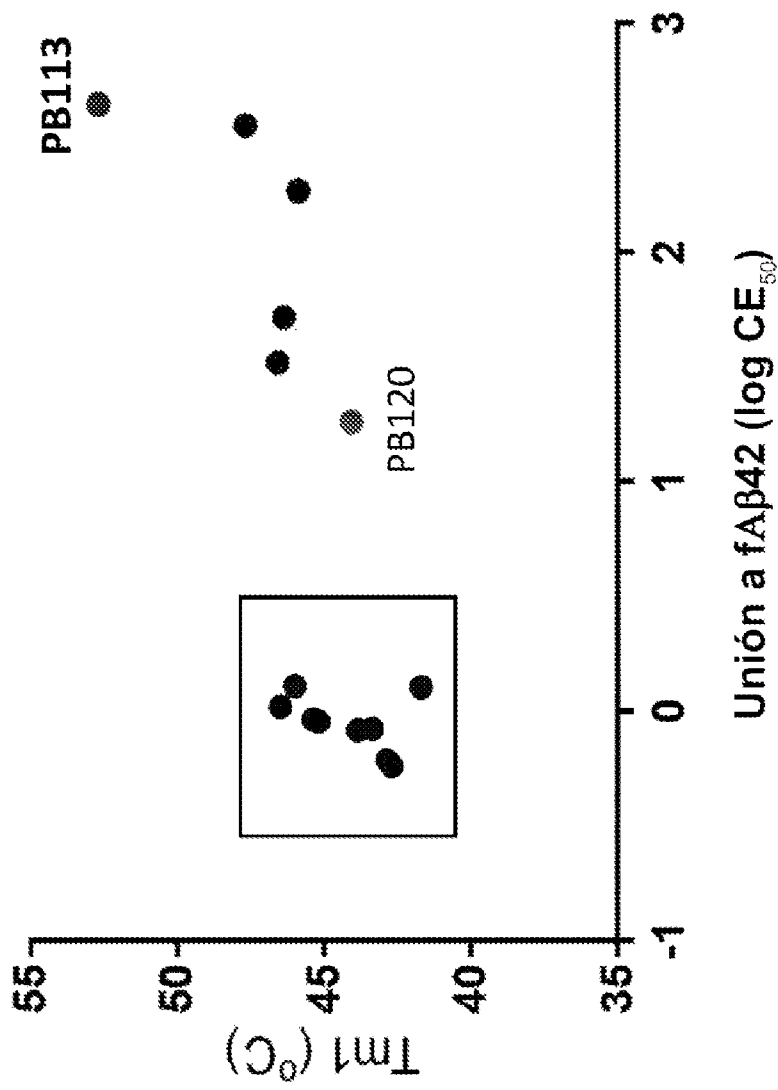


Fig. 7B

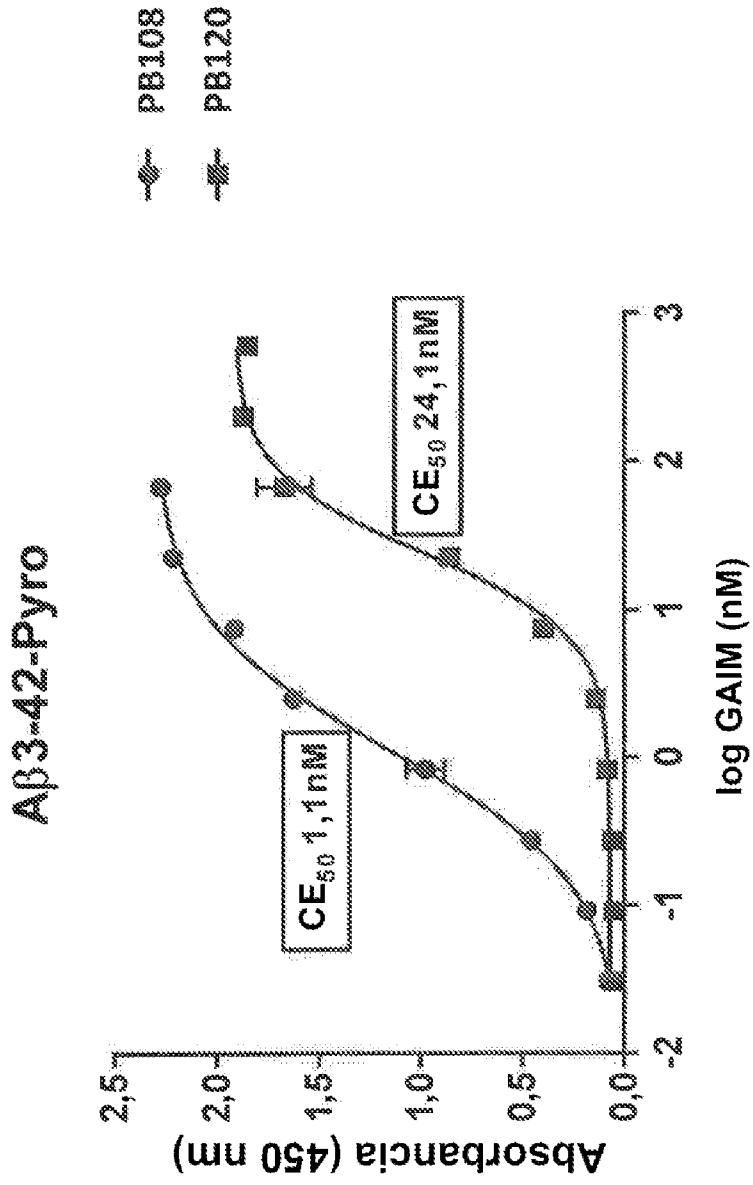


Fig. 8A

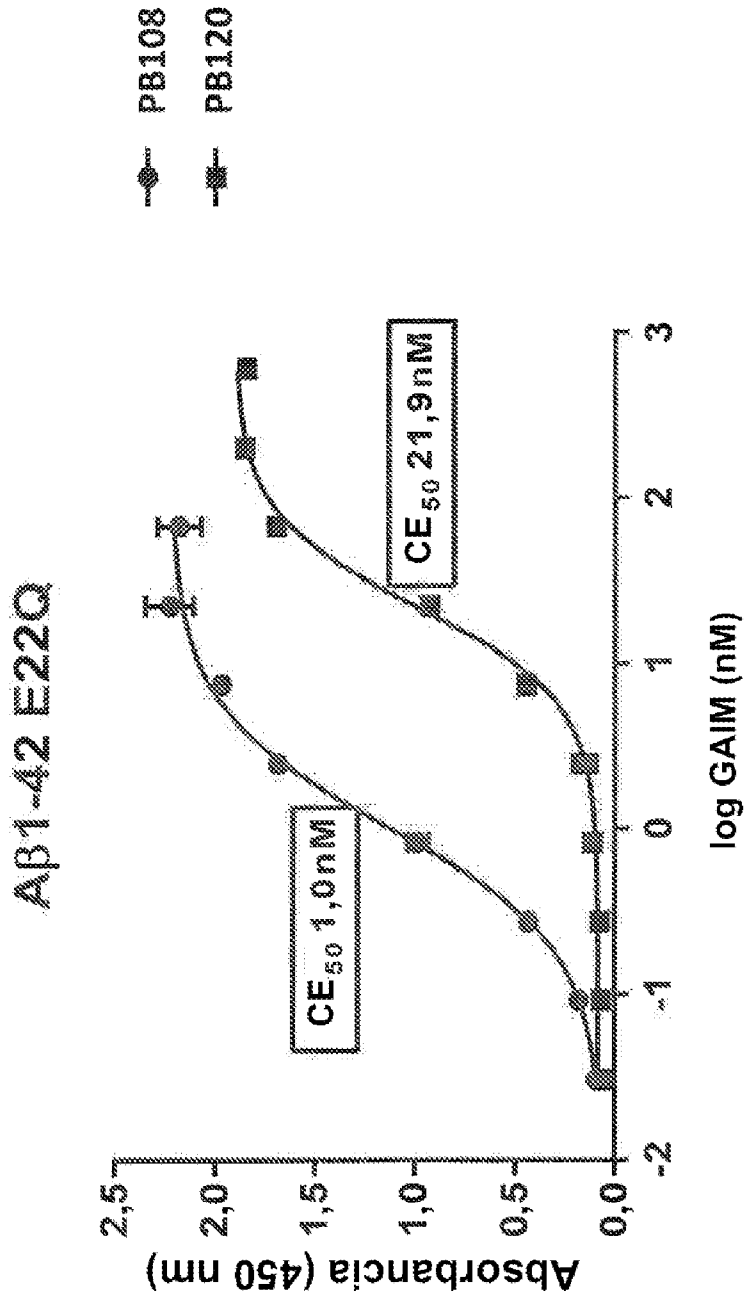


Fig. 8B

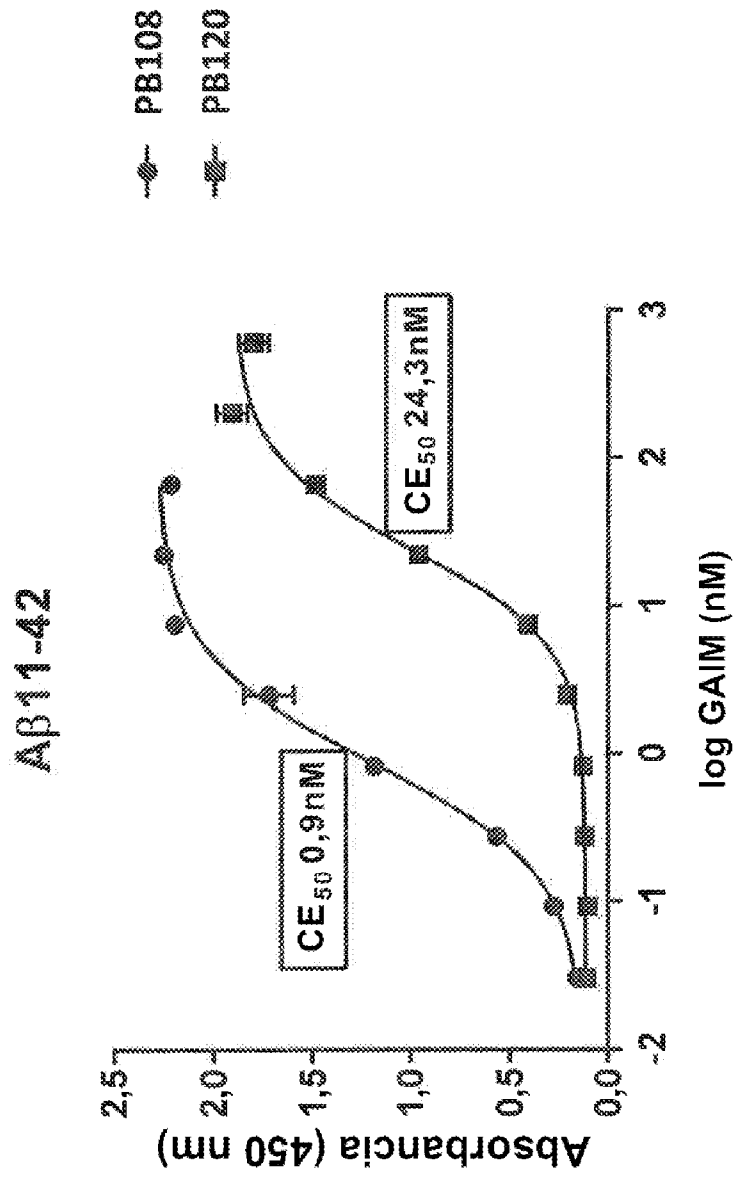


Fig. 8C

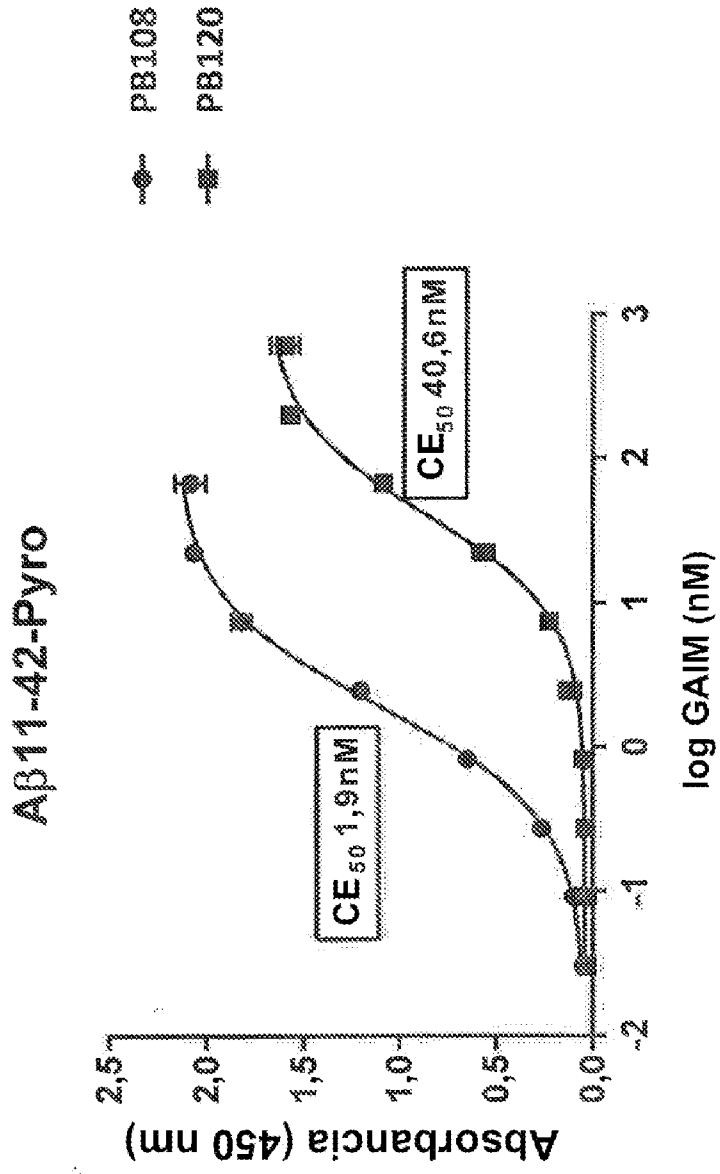


Fig. 8D

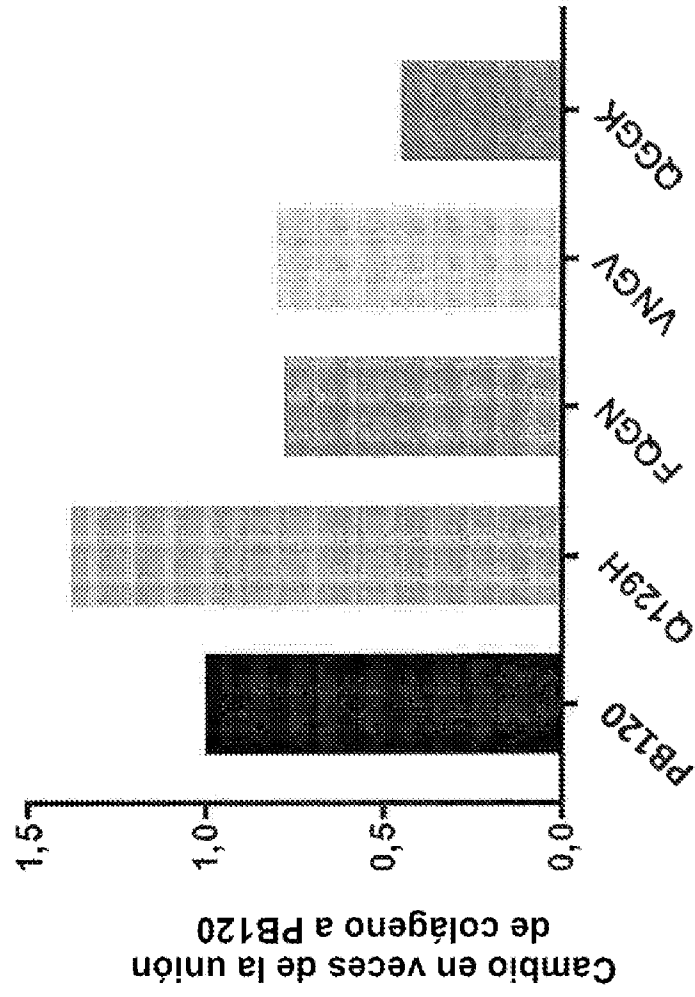


Fig. 9

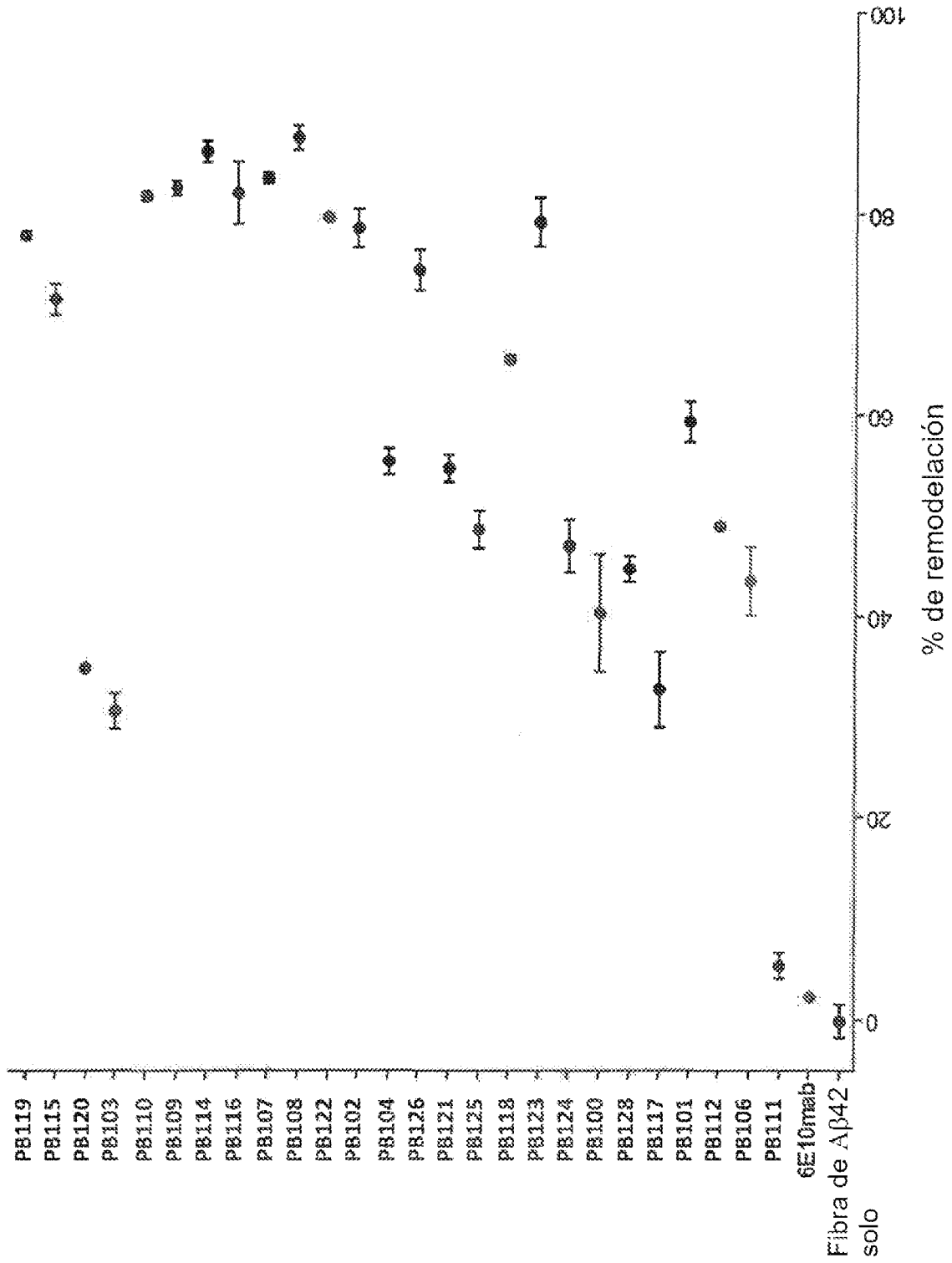


Fig. 10A

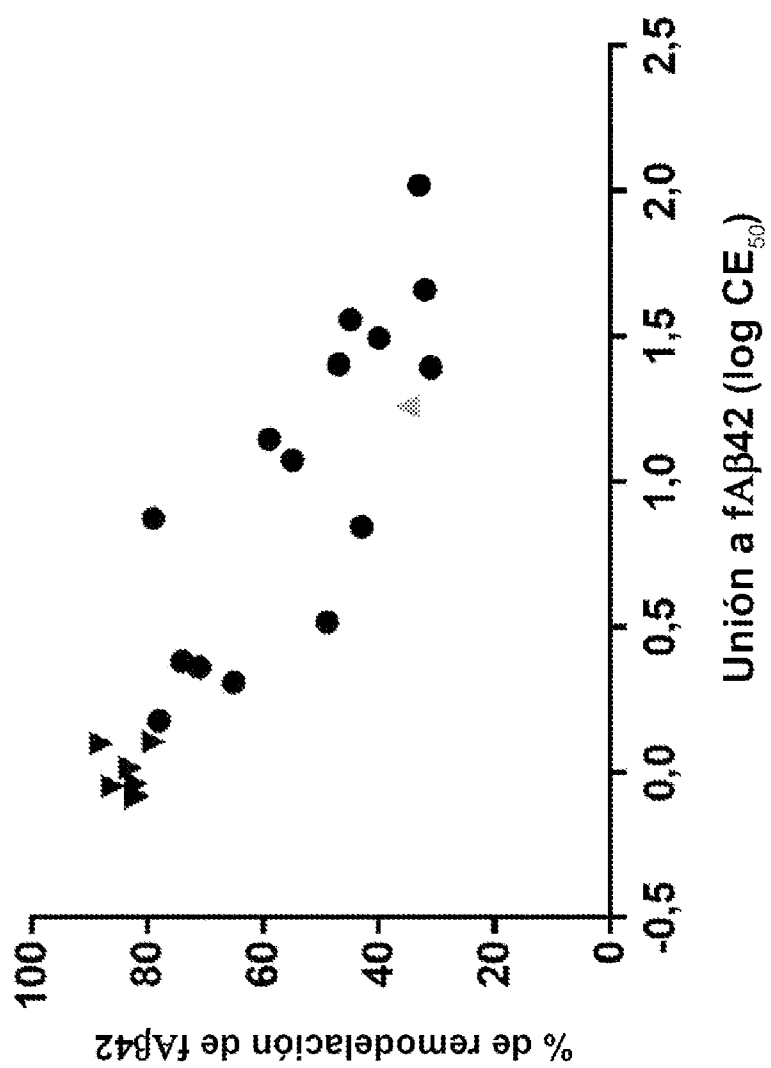


Fig. 10B

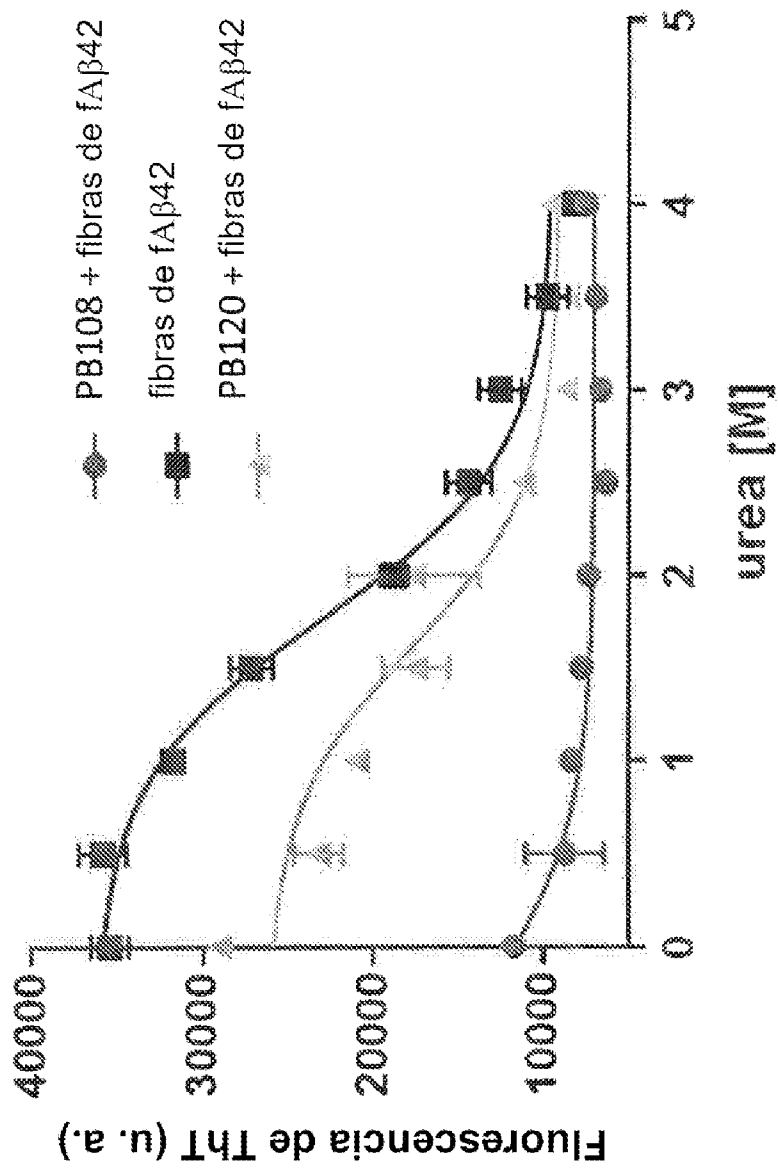


Fig. 10C

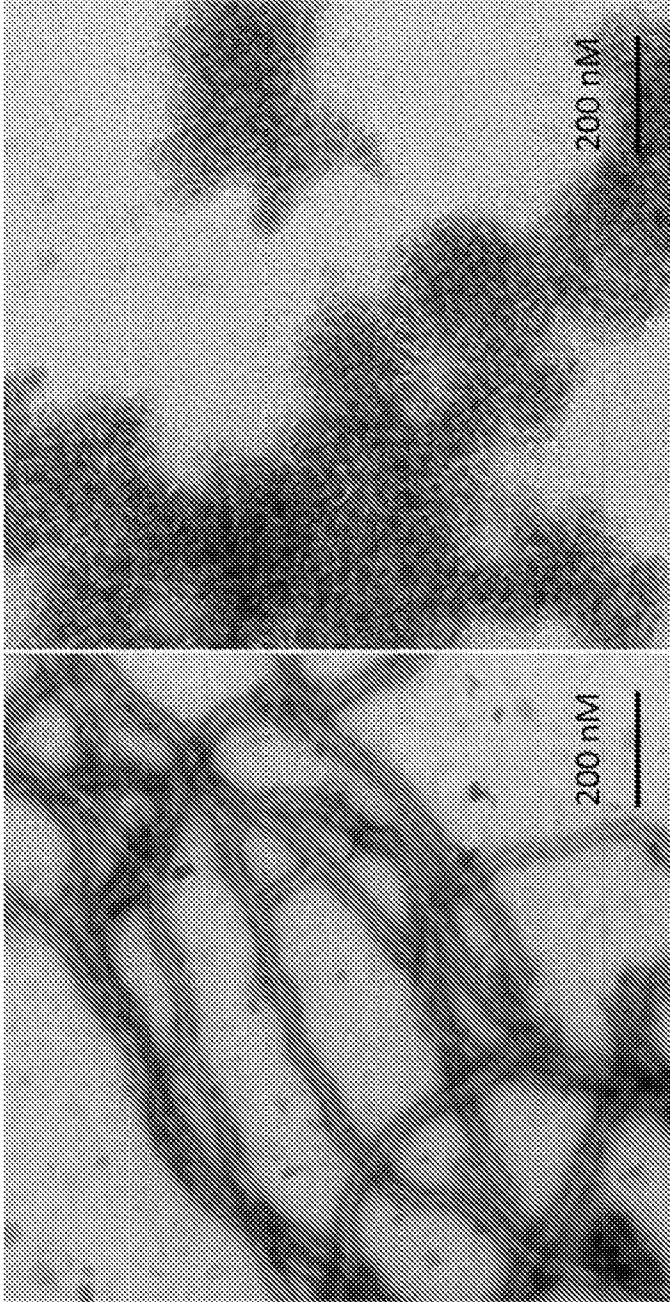


Fig. 10D

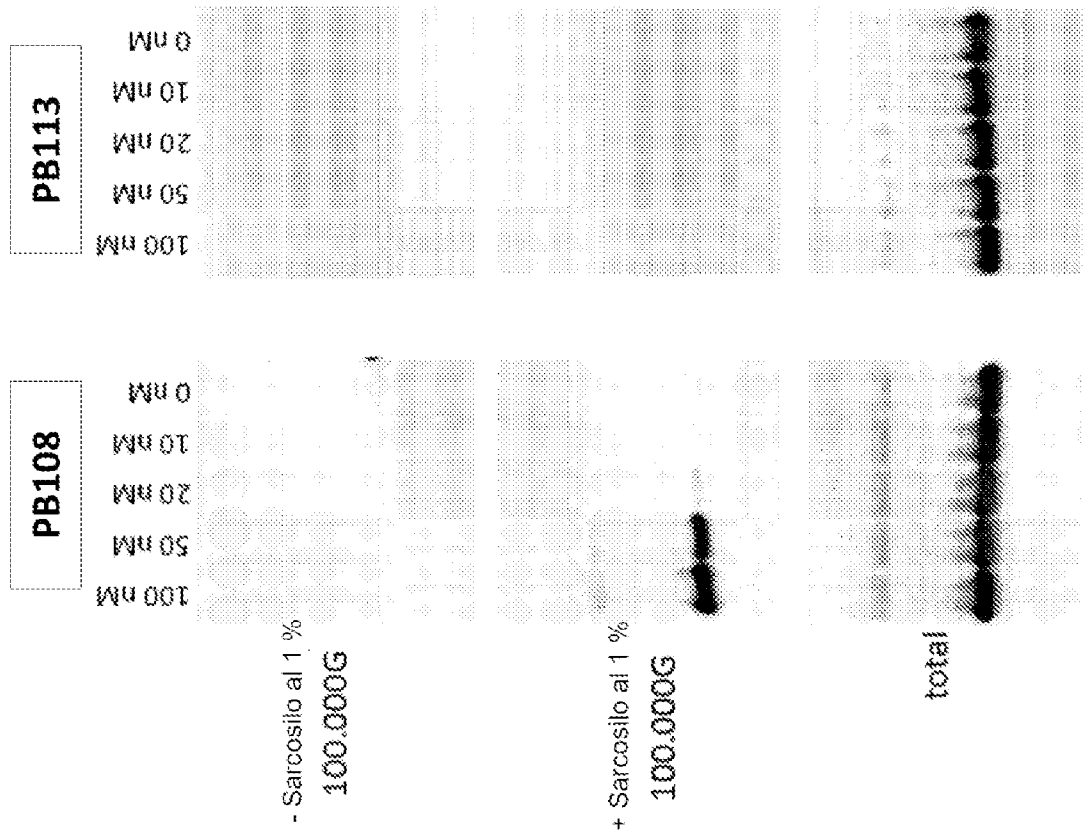


Fig. 11A

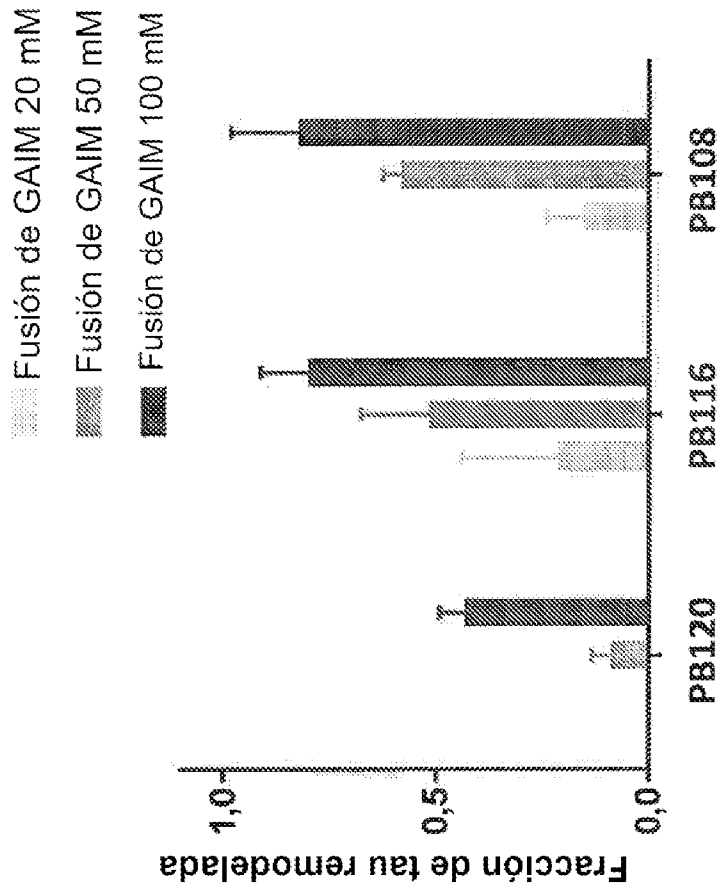


Fig. 11B

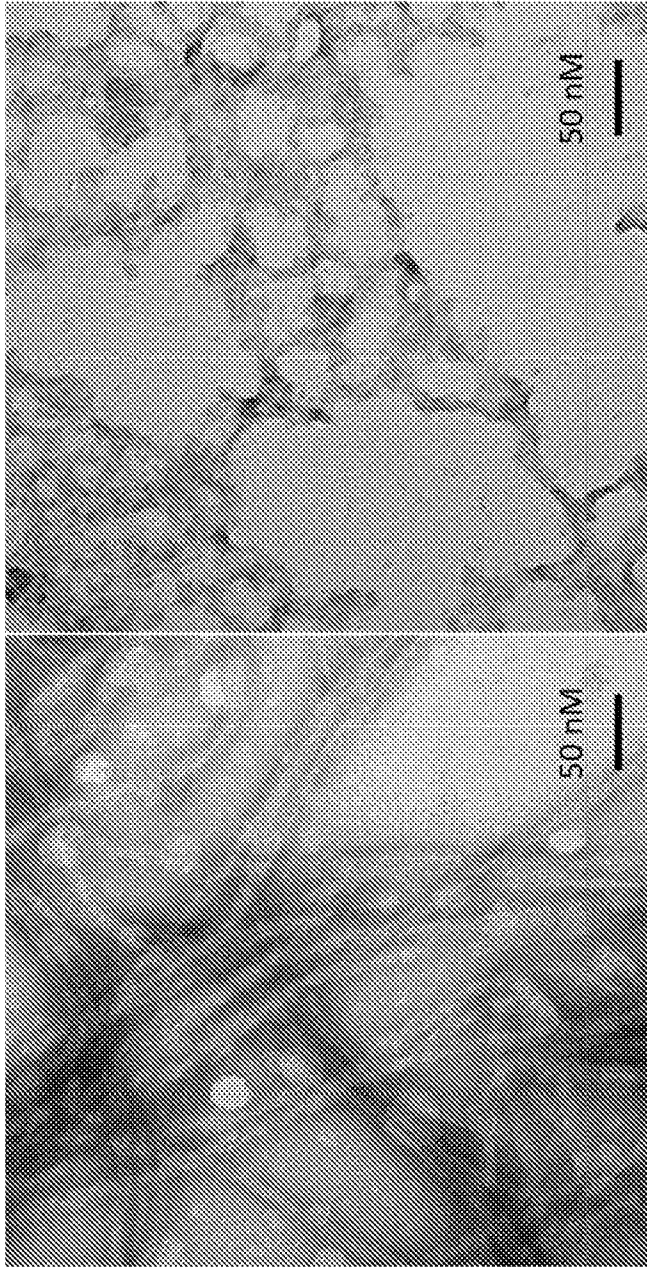


Fig. 11C

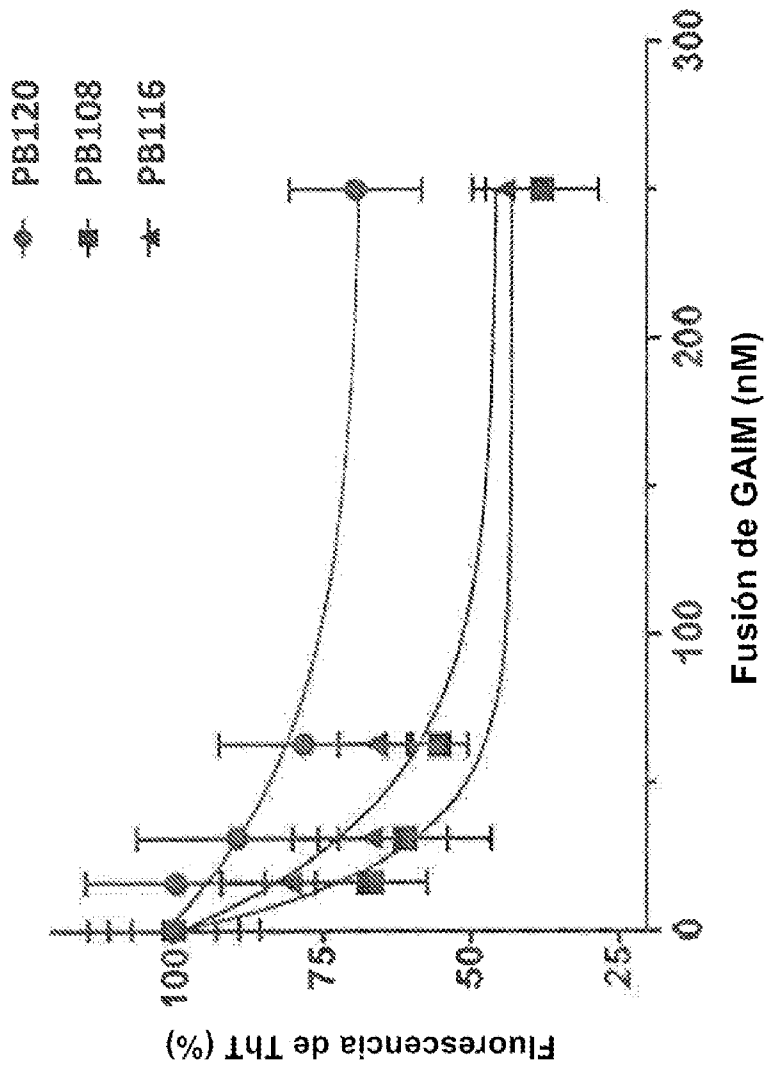


Fig. 12A

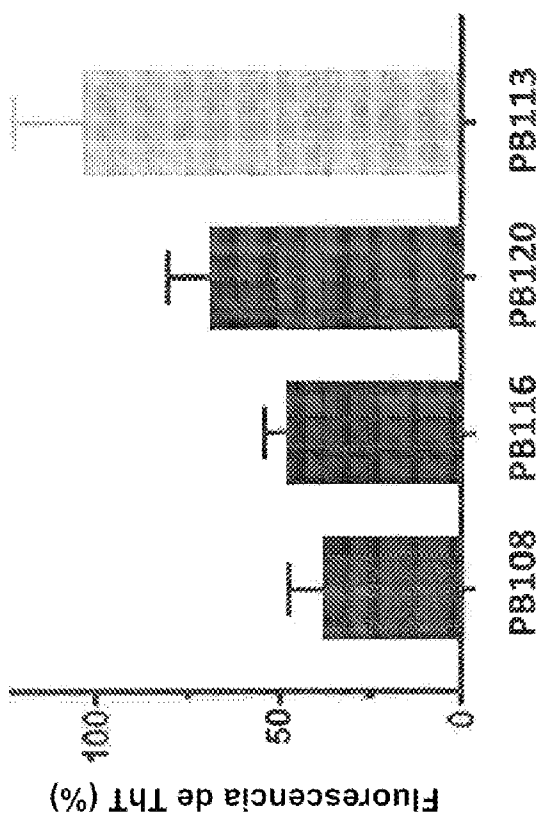


Fig. 12B

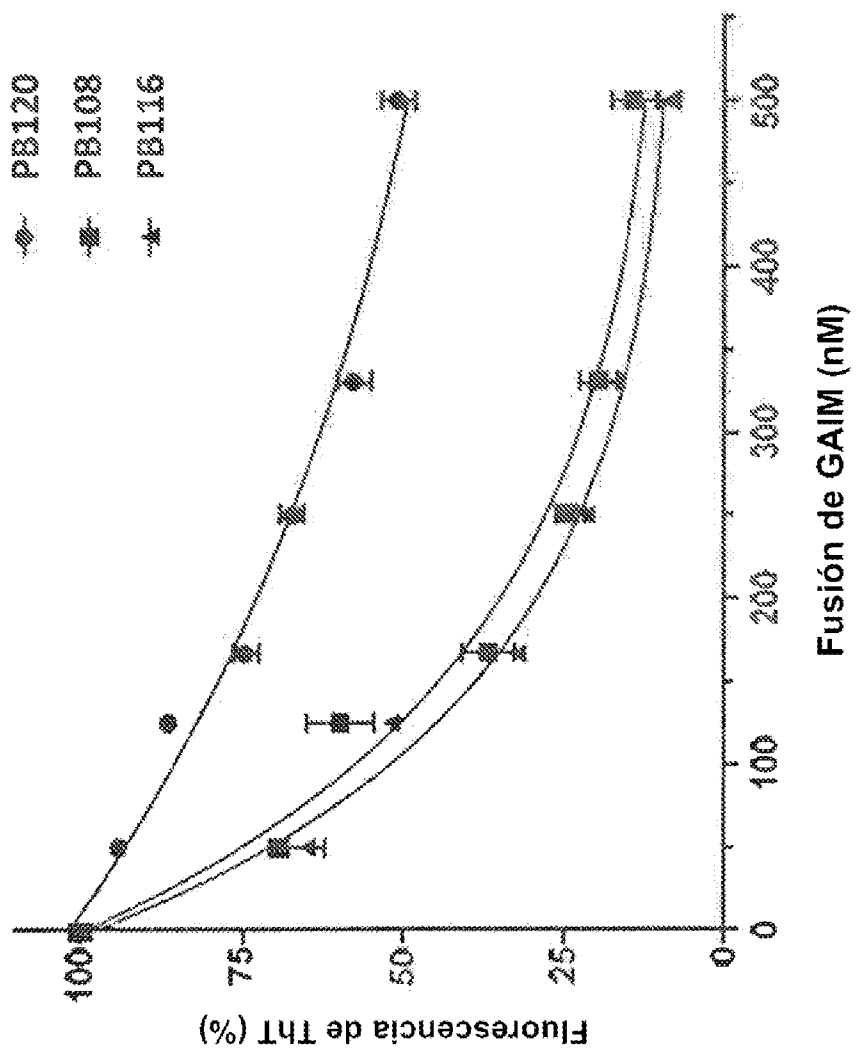


Fig. 12C

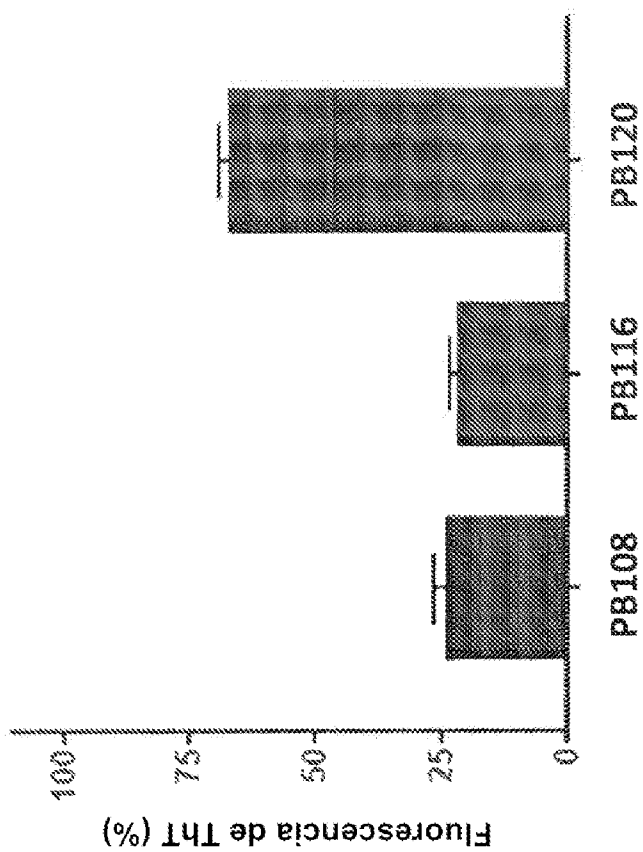


Fig. 12D