

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 051**

51 Int. Cl.:
C07K 16/10 (2006.01)
A61K 39/42 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
A61K 51/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05821472 .7**
96 Fecha de presentación: **19.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1828247**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **MOLÉCULAS DE UNIÓN CAPACES DE NEUTRALIZAR EL VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL Y USOS DE LAS MISMAS.**

30 Prioridad:
20.12.2004 EP 04053609
12.05.2005 EP 05052160
08.06.2005 EP 05052648
23.06.2005 EP 05052946
15.08.2005 EP 05054002

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.12.2011

73 Titular/es:
CRUCCELL HOLLAND B.V.
ARCHIMEDESWEG 4
2333 CN LEIDEN, NL

72 Inventor/es:
THROSBY, Mark y
DE KRUIF, Cornelis Adriaan

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 370 051 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

Moléculas de unión capaces de neutralizar el virus del Nilo occidental y usos de las mismas

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a la medicina. En particular la invención se refiere al diagnóstico, profilaxis y/o tratamiento de infección por el virus del Nilo occidental (WNV).

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El virus del Nilo occidental (WNV) es un miembro de la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. Los flavivirus son pequeños virus de ARN de cadena positiva con envoltura esférica. El género *Flavivirus* comprende más de 60 virus altamente relacionados que incluyen varios patógenos humanos como, entre otros, el virus de la fiebre amarilla, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis de St. Louis, el virus de la encefalitis del valle del Murray, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas y el virus del dengue.

El WNV fue aislado inicialmente en 1937 en la región del Nilo occidental de Uganda pero actualmente tiene una distribución casi mundial que incluye partes de África, Asia, Australia, Europa y, más recientemente, Norteamérica. El WNV fue diagnosticado por primera vez en el área de Nueva York en 1999 y ha seguido extendiéndose rápidamente por Norteamérica causando infecciones en personas de más de 40 estados diferentes hasta llegar hasta California.

El WNV es transmitido principalmente al hombre por mosquitos pero en ocasiones la transmisión se ha vinculado con transfusiones sanguíneas y trasplante de órganos. Las infecciones por el WNV tienen generalmente síntomas leves, que duran generalmente de 3 a 6 días, variando desde una fiebre de inicio súbito, cefalea, temblores y erupción cutánea hasta inflamación de las glándulas linfáticas. Sin embargo, en el 30% de los casos, especialmente en ancianos y pacientes inmunodeprimidos, la enfermedad progresa a un estado más grave (por ejemplo, encefalitis o meningitis aséptica), que puede conducir a la muerte. En 2002, la mortalidad humana aumentó en más de 150 casos. Además de infectar a los seres humanos, se sabe también que el WNV infecta a caballos y varias especies de aves y puede provocar afecciones graves y la muerte en dichas especies.

Las dos estrategias principales para prevenir las infecciones por el WNV son a) controlar la difusión del WNV por el rociado de grandes áreas con insecticidas para destruir los mosquitos que actúan como vectores y b) reducir el contacto entre seres humanos y mosquitos usando protección personal como repelentes antiinsectos. Estas estrategias son, sin embargo, altamente ineficaces. Además, existe inquietud en relación con los efectos tóxicos de los insecticidas. Por otra parte, el rociado requiere aplicaciones repetidas y se considera poco fiable, ya que no proporciona una cobertura completa de las áreas de cría del mosquito o erradicación de los mosquitos.

No existe ningún tratamiento específico de la infección por el WNV. El tratamiento ha sido sólo de apoyo, ya que no existen fármacos antivíricos u otros fármacos disponibles con eficacia demostrada. Entre las opciones de tratamiento potenciales más prometedoras disponibles actualmente para seres humanos se incluyen los compuestos antivíricos ribavirina e interferón-alfa2b (Anderson y Rahal, 2002), y las inmunoglobulinas anti-WNV humanas (Ben Nathan y col., 2003). Un inconveniente asociado a la ribavirina y el interferón-alfa2b reside en sus toxicidades importantes. Un inconveniente de las inmunoglobulinas anti-WNV es que no están disponibles en cantidades suficientes y son demasiado caras. Además, la posibilidad de contaminación por patógenos conocidos o desconocidos es una preocupación adicional asociada a las inmunoglobulinas anti-WNV. Además, en el documento WO-02/072.036 se ha sugerido que la proteína E del WNV puede usarse para preparar anticuerpos monoclonales anti-WNV murinos, y se demostró que la inmunización pasiva con sueros que contienen dichos anticuerpos puede alterar la susceptibilidad al WNV en ratones. Sin embargo, los anticuerpos murinos, en formato desnudo o inmunoconjugado, son limitados para su uso *in vivo* debido a problemas asociados con la administración de anticuerpos murinos a seres humanos, como la corta vida media del suero, la incapacidad para desencadenar ciertas funciones de efector humano y el desencadenamiento de una respuesta inmunitaria espectacular no deseada frente al anticuerpo murino en un ser humano. En consecuencia, existe una necesidad urgente de un medicamento adecuado para detección, prevención y/o tratamiento de infecciones por el WNV.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La fig. 1 muestra el mapa de dominios de la proteína E del WNV que se une a los scFv. En el eje X se muestran los

scFv sometidos a ensayo y en el eje Y se suministra el valor de DO a 492 nm. Las barras negras muestran ELISA de competición de los scFv con el anticuerpo monoclonal anti-WNV murino 6B6C-1, las barras rayadas (en sentido ascendente de izquierda a derecha) muestran ELISA de competición de los scFv con el anticuerpo monoclonal anti-WNV murino 7H2, las barras rayadas (en sentido ascendente de derecha a izquierda) muestran ELISA de competición de los scFv con el anticuerpo monoclonal anti-WNV 4G2 y las barras sobre fondo blanco muestran ELISA de competición de los scFv con el anticuerpo monoclonal anti-WNV 3A3.

La fig. 2 muestra la valoración del anticuerpo monoclonal anti-WNV CR4374 en un modelo de provocación de WNV murino. Se muestra valoración de arriba abajo del anticuerpo monoclonal anti-WNV CR4374 mediante el uso de dosis de 0,3, 0,1, 0,03, 0,01 y 0,003 mg/kg y valoración con un anticuerpo de control a una concentración de 10 mg/kg. En el eje X se muestran los días y en el eje Y se representa la probabilidad de supervivencia (%).

La fig. 3 muestra la valoración del anticuerpo monoclonal anti-WNV CR4353 en un modelo de provocación de WNV murino. Se muestra valoración de arriba abajo del anticuerpo monoclonal anti-WNV CR4353 mediante el uso de dosis de 10, 3, 1, 0,1, 0,3 y 0,03 mg/kg y valoración con un anticuerpo de control a una concentración de 10 mg/kg. En el eje X se muestran los días y en el eje Y se representa la probabilidad de supervivencia.

Fig. 4. Clasificación de afinidades de anticuerpos usando resonancia de plasmones superficiales. Los anticuerpos con una afinidad relativamente alta por el virus del Nilo occidental están situados en el ángulo superior derecho de esta representación, lo que indica buena asociación y disociación lenta. Para cada anticuerpo se muestra el promedio de dos medidas.

Fig. 5. Curva de unión de forma IgM de CR4374 (CRM4374) a partículas semejantes a virus (VLP). Se muestran dos tandas de purificación diferentes (▲ y ■, IgM; □ y ◇, control).

Fig. 6. Clasificación de afinidades de variantes de CR4374 con maduración de la afinidad que usan resonancia de plasmones superficiales. Los anticuerpos con una afinidad relativamente alta por el virus del Nilo occidental están situados en el ángulo superior derecho de esta representación, lo que indica buena asociación y disociación lenta. Para cada anticuerpo se muestra el promedio de dos medidas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

A continuación se ofrecen las definiciones de los términos según se usan en la invención.

DEFINICIONES

Secuencia de aminoácidos

El término "secuencia de aminoácidos" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a moléculas sintéticas o de ocurrencia natural y a una secuencia de péptidos, oligopéptidos, polipéptidos o proteínas.

Molécula de unión

Según se usa en la presente memoria descriptiva el término "molécula de unión" se refiere a una inmunoglobulina intacta que incluye anticuerpos monoclonales, como anticuerpos monoclonales quiméricos, humanizados o humanos, o a un dominio de unión a antígeno y/o variable que comprende el fragmento de una inmunoglobulina que compite con la inmunoglobulina intacta por la unión específica al compañero de unión de la inmunoglobulina, por ejemplo el WNV. Con independencia de la estructura, el fragmento de unión a antígeno se une con el mismo antígeno que es reconocido por la inmunoglobulina intacta.

El término "molécula de unión", según se usa en la presente memoria descriptiva incluye todas las clases y subclases de inmunoglobulinas conocidas en la técnica. Dependiendo de la secuencia de aminoácidos del dominio constante de sus cadenas pesadas, las moléculas de unión pueden dividirse en las cinco grandes clases de anticuerpos intactos: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, y varias de estas pueden dividirse adicionalmente en subclases (isotipos) como, por ejemplo, IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

Entre los fragmentos de unión a antígenos se incluyen, entre otros, Fab, F(ab'), F(ab')₂, Fv, dAb, Fd, fragmentos de regiones de determinación de complementariedad (CDR), anticuerpos de cadena única (scFv), anticuerpos de cadena única bivalentes, anticuerpos de fagos de cadena única, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, (poli)péptidos

- que contienen al menos un fragmento de una inmunoglobulina que es suficiente para conferir unión a antígeno específica al (poli)péptido, etc. Los fragmentos anteriores pueden producirse sintéticamente o mediante escisión química o enzimática de inmunoglobulinas intactas o pueden diseñarse por ingeniería genética mediante técnicas de ADN recombinante. Los procedimientos de producción son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en *Antibodies: A Laboratory Manual*, Editado por: E. Harlow y D. Lane (1988), Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, Nueva York. Una molécula de unión o un fragmento de unión a antígeno de la misma pueden tener uno o más sitios de unión. Si existe más de un sitio de unión, los sitios de unión pueden ser idénticos entre sí o pueden ser diferentes.
- 10 La molécula de unión puede ser una molécula de unión desnuda o no conjugada pero puede ser también parte de un inmunocombinado. Una molécula de unión desnuda o no conjugada pretende referirse a una molécula de unión que no está conjugada, ligada operativamente o asociada física o funcionalmente por otros medios con una fracción o etiqueta efectora, como, entre otros, una sustancia tóxica, una sustancia radiactiva, un liposoma, una enzima. Se entenderá que las moléculas de unión desnudas o no conjugadas no excluyen moléculas de unión que se han estabilizado, multimerizado, humanizado o manipulado de cualquier otra forma, distinta que por la unión de una fracción o etiqueta efectoras. En consecuencia, se incluyen todas las moléculas de unión desnudas o no conjugadas modificadas después de traducción, incluyendo aquellas en que las modificaciones se realizan en el entorno celular natural de producción de moléculas de unión, por una célula de producción de moléculas de unión recombinante, y se introducen artificialmente después de la preparación de la molécula de unión inicial. Por supuesto, el término
- 15 molécula de unión desnuda o no conjugada no excluye la capacidad de la molécula de unión de formar asociaciones funcionales con células y/o moléculas efectoras después de la administración al cuerpo, ya que algunas de dichas interacciones son necesarias para ejercer un efecto biológico. La ausencia de grupo o etiqueta efectoras se aplica, por tanto, en la definición a la molécula de unión desnuda o no conjugada *in vitro*, no *in vivo*.

25 Regiones de determinación de complementariedad (CDR)

- El término "regiones de determinación de complementariedad" según se usa en la presente memoria descriptiva significa secuencias dentro de las regiones variables de moléculas de unión, como inmunoglobulinas, que contribuyen normalmente en gran medida al sitio de unión del antígeno que es complementario en forma y distribución de cargas al epítipo reconocido en el antígeno. Las regiones CDR pueden ser específicas de epítopos lineales, epítopos discontinuos o epítopos conformacionales de proteínas o fragmentos de proteínas, ya estén presentes en la proteína en su conformación nativa o, en algunos casos, presentes en las proteínas desnaturalizadas, por ejemplo, por solubilización en SDS. Los epítopos pueden consistir también en modificaciones de proteínas después de traducción.

35 Secuencia de ácidos nucleicos de regulación de expresión

- El término "secuencia de ácidos nucleicos de regulación de expresión" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a secuencias de polinucleótidos necesarias para y/o que afectan a la expresión de una secuencia de codificación ligada operativamente en un organismo hospedador en particular. Las secuencias de ácidos nucleicos de regulación de expresión, como, entre otras, secuencias apropiadas de inicio de transcripción, de terminación, promotoras, potenciadoras; secuencias represoras o activadoras; señales eficaces de procesamiento de ARN como señales de división y poliadenilación; secuencias que estabilizan secuencias de ARNm citoplásmico que potencian la eficacia de traducción (por ejemplo, sitios de unión a ribosomas); secuencias que potencian la estabilidad de proteínas; y cuando se desee, secuencias que potencian la secreción de proteínas, pueden ser cualquier secuencia de ácidos nucleicos que muestre actividad en el organismo hospedador de elección y pueden obtenerse a partir de genes que codifican para proteínas, que son homólogos o heterólogos para el organismo hospedador. La identificación y el empleo de secuencias de regulación de expresión son rutinarios para el experto en la materia.

50 Variante funcional

- El término "variante funcional", según se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una molécula de unión que comprende un nucleótido y/o una secuencia de aminoácidos que están alterados por uno o más nucleótidos y/o aminoácidos en comparación con el nucleótido y/o secuencias de aminoácidos de la molécula de unión de origen y que sigue siendo capaz de competir por la unión al compañero de unión, por ejemplo el WNV, con la molécula de unión de origen. En otras palabras, las modificaciones en la secuencia de aminoácidos y/o nucleótidos de la molécula de unión de origen no afectan o alteran significativamente las características de unión de la molécula de unión codificada por la secuencia de nucleótidos o que contiene la secuencia de aminoácidos, es decir, la molécula

de unión sigue siendo capaz de reconocer y unirse a su objetivo. La variante funcional puede tener modificaciones de secuencias conservadoras que incluyen sustituciones, adiciones y deleciones de nucleótidos y aminoácidos. Estas modificaciones pueden introducirse mediante técnicas estándar conocidas en la técnica, como mutagenia dirigida al sitio y mutagenia mediada por PCR aleatoria, y pueden comprender nucleótidos y aminoácidos naturales y no naturales.

Entre las sustituciones de aminoácido conservadoras se incluyen aquellas en las que el residuo de aminoácidos se sustituye por un residuo de aminoácidos que tiene propiedades estructurales o químicas similares. En la técnica se han definido familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares. Entre estas familias se incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cistina, triptófano), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina), cadenas laterales ramificadas en beta (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). Para el experto en la materia será evidente que pueden emplearse también otras clasificaciones de familias de residuos de aminoácidos aparte de las usadas anteriormente. Además, una variante puede tener sustituciones de aminoácidos no conservadoras, por ejemplo, reemplazamiento de un aminoácido por un residuo de aminoácidos que tenga propiedades estructurales o químicas diferentes. Variaciones menores similares pueden incluir también deleciones o inserciones de aminoácidos, o ambas. Puede encontrarse mayor orientación sobre la determinación de qué residuos de aminoácidos pueden someterse a sustitución, inserción o deleción sin eliminar la actividad inmunológica mediante el uso de programas informáticos bien conocidos en la técnica.

Una mutación en una secuencia de nucleótidos puede ser una alteración única realizada en un locus (una mutación puntual), como mutaciones de transición o transversión, o alternatively, es posible insertar, borrar o modificar múltiples nucleótidos en un único locus. Además, puede realizarse una o más alteraciones en cualquier número de loci dentro de una secuencia de nucleótidos. Las mutaciones pueden llevarse a cabo mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica.

Hospedador

El término "hospedador", según se usa en la presente memoria descriptiva, pretende referirse a un organismo o una célula en la que se ha introducido un vector como, por ejemplo, un vector de clonación o un vector de expresión. El organismo o célula puede ser procariota o eucariota. Debe entenderse que este término pretende referirse no sólo al organismo o célula objeto en particular, sino también a la progenie de dicho organismo o célula. Debido a algunas modificaciones pueden producir generaciones sucesivas debido a mutación o influencias ambientales, dicha progenie puede, de hecho, no ser idéntica al organismo o célula de origen, aunque aun así se incluyen dentro del ámbito del término "hospedador" según se usa en la presente memoria descriptiva.

Humano

El término "humano", cuando se aplica a moléculas de unión según se define en la presente memoria descriptiva, se refiere a moléculas que se obtienen directamente de un ser humano o se basan en una secuencia humana. Cuando una molécula de unión se obtiene de o se basa en una secuencia humana y se modifica posteriormente, sigue considerándose humana según se usa en toda la memoria descriptiva. En otras palabras, el término humano, cuando se aplica a moléculas de unión pretende incluir moléculas de unión que tienen regiones variables y constantes obtenidas de secuencias de inmunoglobulinas de la línea germinal humana o basadas en regiones variables o constantes que se producen en un ser humano o un linfocito humano y modificadas de alguna forma. Así, las moléculas de unión humanas pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulinas de la línea germinal humana, comprender sustituciones y/o deleciones (por ejemplo, mutaciones introducidas, por ejemplo, por mutagenia aleatoria o específica del sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*). "Basado en" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a la situación en la que una secuencia de ácidos nucleicos puede copiarse exactamente a partir de una plantilla, o con mutaciones menores, por ejemplo, procedimientos PCR propensos a errores, o prepararse sintéticamente mediante correspondencia de la plantilla exacta o con modificaciones menores. Las moléculas semisintéticas basadas en secuencias humanas se consideran también humanas según se usa en la presente memoria descriptiva.

Aislado

El término "aislado", cuando se aplica a moléculas de unión según se define en la presente memoria descriptiva, se

refiere a moléculas de unión que están sustancialmente libres de otras proteínas o polipéptidos, especialmente libres de otras moléculas de unión que tengan especificidades antigénicas diferentes, y están también sustancialmente libres de otro material celular y/o productos químicos. Por ejemplo, cuando las moléculas de unión se producen de forma recombinante, preferentemente están sustancialmente libres de medio de cultivo, y cuando las moléculas de unión son producidas por síntesis química, preferentemente están sustancialmente libres de precursores químicos u otros productos químicos, es decir, están separadas de precursores químicos u otros productos químicos que participan en la síntesis de la proteína. El término "aislado" cuando se aplica a moléculas de ácidos nucleicos que codifican para moléculas de unión según se define en la presente memoria descriptiva, pretende referirse a moléculas de ácidos nucleicos en las que las secuencias de nucleótidos que codifican para las moléculas de unión están libres de otras secuencias de nucleótidos, especialmente secuencias de nucleótidos que codifican para moléculas de unión que se unen a compañeros de unión distintos al WNV. Además, el término "aislado" se refiere a moléculas de ácidos nucleicos que están separadas sustancialmente de otros componentes celulares que acompañan naturalmente a la molécula de ácido nucleico nativa en su hospedador natural, por ejemplo, ribosomas, polimerasas o secuencias genómicas con las que está asociada naturalmente. Por otra parte, moléculas de ácidos nucleicos "aisladas", como moléculas de ADNc, pueden estar sustancialmente libres de otro material celular, o medio de cultivo cuando son producidas por técnicas recombinantes, o sustancialmente libres de precursores químicos u otros productos químicos cuando se sintetizan químicamente.

Anticuerpo monoclonal

El término "anticuerpo monoclonal" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a una preparación de moléculas de anticuerpos de composición molecular única. Un anticuerpo monoclonal muestra una única especificidad de unión y afinidad para un epítipo en particular. En consecuencia, el término "anticuerpo monoclonal humano" se refiere a un anticuerpo que muestra una única especificidad de unión que tiene regiones variables y constantes obtenidas de o basadas en secuencias de inmunoglobulinas de línea germinal humana u obtenidas de secuencias completamente sintéticas. El procedimiento de preparación del anticuerpo monoclonal no es relevante.

Ocurrencia natural

El término "ocurrencia natural" según se usa en la presente memoria descriptiva aplicado a un objeto se refiere al hecho de que un objeto puede encontrarse en la naturaleza. Por ejemplo, un polipéptido o secuencia de polinucleótidos que está presente en un organismo que puede aislarse de una fuente en la naturaleza y que no ha sido modificado intencionadamente por el hombre en el laboratorio es de ocurrencia natural.

Molécula de ácido nucleico

El término "molécula de ácido nucleico" según se usa en la presente invención se refiere a una forma polimérica de nucleótidos e incluye hebras codificantes y no codificantes de ARN, ADNc, ADN genómico y formas sintéticas y polímeros mixtos de los anteriores. Un nucleótido se refiere a un ribonucleótido, desoxinucleótido o una forma modificada de cualquier tipo de nucleótido. El término incluye también formas monocatenarias y bicatenarias de ADN. Además, un polinucleótido puede incluir uno o ambos entre nucleótidos de ocurrencia natural y modificados, unidos conjuntamente por uniones de nucleótidos de ocurrencia natural y/o de ocurrencia no natural. Una referencia a una secuencia de ácidos nucleicos comprende su complemento a no ser que se especifique lo contrario. Así, debe entenderse que una referencia a una molécula de ácido nucleico que tiene una secuencia en particular comprende su hebra complementaria, con su secuencia complementaria. La hebra complementaria es útil también, por ejemplo, para terapia no codificante, sondas de hibridación y cebadores de PCR.

Unido operativamente

El término "unido operativamente" se refiere a dos o más elementos de secuencias de ácidos nucleicos que normalmente están unidos físicamente y mantienen una relación funcional entre sí. Por ejemplo, un promotor está unido operativamente a una secuencia de codificación, si el promotor es capaz de iniciar o regular la transcripción o expresión de una secuencia de codificación, en cuyo caso debe entenderse que la secuencia de codificación está "bajo el control" del promotor.

Excipiente farmacéuticamente aceptable

Por "excipiente farmacéuticamente aceptable" se entiende cualquier sustancia inerte que se combina con una molécula activa como un fármaco, agente o molécula de unión para preparar una forma de dosificación agradable o

cómoda. El "excipiente farmacéuticamente aceptable" es un excipiente que no es tóxico para los receptores para las dosis y concentraciones empleadas, y es compatible con otros ingredientes de la formulación que comprenden el fármaco, agente o molécula de unión.

5 De unión específica

El término "de unión específica", según se usa en la presente memoria descriptiva, en referencia a la interacción de una molécula de unión, por ejemplo un anticuerpo, y su compañero de unión, por ejemplo un antígeno, significa que la interacción depende de la presencia de una estructura en particular, por ejemplo, un determinante o epítipo antigénico, en el compañero de unión. En otras palabras, el anticuerpo se une o reconoce preferentemente al compañero de unión incluso cuando el compañero de unión está presente en una mezcla de otras moléculas u organismos. La unión puede estar mediada por interacciones covalentes o no covalentes o por una combinación de ambas. En otras palabras, el término "de unión específica" significa unión inmuno-específica a un antígeno o un fragmento del mismo y unión no inmuno-específica a otros antígenos. Una molécula de unión que se une inmuno-específicamente a un antígeno puede unirse a otros péptidos o polipéptidos con menor afinidad según se determina, por ejemplo, por radioinmunoensayos (RIA), ensayos por inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA), BIACORE, u otros ensayos conocidos en la técnica. Las moléculas de unión o fragmentos de las mismas que se unen inmuno-específicamente a un antígeno pueden ser interreactivos con antígenos relacionados. Preferentemente, las moléculas de unión o fragmentos de las mismas que se unen inmuno-específicamente a un antígeno no interaccionan con otros antígenos.

Cantidad terapéuticamente eficaz

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de la molécula de unión según se define en la presente memoria descriptiva que es eficaz para prevenir, mejorar y/o tratar una dolencia resultante de una infección con WNV.

Tratamiento

El término "tratamiento" se refiere a tratamiento terapéutico, así como a medidas profilácticas o preventivas para curar o detener o al menos retrasar el progreso de la enfermedad. Entre las personas necesitadas de tratamiento se incluyen las ya afectadas por una dolencia resultante de infección con el WNV así como aquellas en las que debe prevenirse la infección con WNV. Los sujetos recuperados parcial o totalmente de la infección con WNV podrían necesitar también tratamiento. La prevención comprende la inhibición o reducción de la extensión del WNV o la inhibición o reducción del inicio, el desarrollo o la progresión de uno o más de los síntomas asociados con infección con WNV.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona moléculas de unión humanas capaces de unirse específicamente al WNV y capaces de neutralizar el WNV. La invención se refiere también a moléculas de ácidos nucleicos que codifican para al menos la región de unión de las moléculas de unión humanas. También se desvela el uso de las moléculas de unión humanas de la invención en la profilaxis y/o el tratamiento de un sujeto que tiene, o está en riesgo de desarrollar, una infección por WNV. Además, también se desvela el uso de las moléculas de unión humanas de la invención en el diagnóstico/detección del WNV.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un primer aspecto la presente invención comprende moléculas de unión capaces de unirse específicamente al WNV. Preferentemente, las moléculas de unión son moléculas de unión humanas. Preferentemente, las moléculas de unión de la invención son capaces de neutralizar el WNV. Más preferentemente, las moléculas de unión de la invención son capaces de unirse a y de neutralizar las variantes del linaje I del WNV como, entre otros, la cepa 385-99 y las variantes del linaje II del WNV como, entre otros, la cepa H-442. En la forma de realización más preferida, las moléculas de unión de la invención son capaces de neutralizar esencialmente todas las variantes del WNV conocidas en la actualidad. Las moléculas de unión de la invención pueden ser capaces de unirse específicamente al WNV en forma activada o inactivada/atenuada. Los procedimientos para inactivar/atenuar virus son bien conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, inactivación por calor, inactivación por irradiación UV e inactivación por irradiación gamma.

Las moléculas de unión de la invención puede también ser capaces de unirse específicamente a uno o más fragmentos del WNV como, entre otros, una preparación de una o más proteínas y/o (poli)péptidos obtenidos del WNV o una o más proteínas y/o polipéptidos del WNV producidos de forma recombinante. Alternativamente, los fragmentos tienen la forma de partículas de tipo WNV. Dichas partículas comprenden proteínas estructurales del WNV que incluyen, pero no se limitan a, la proteína de la envoltura (E) del WNV y/o la proteína de membrana (preM/M) del WNV. Para procedimientos de tratamiento y/o prevención del WNV las moléculas de unión son capaces preferentemente de unirse específicamente a proteínas accesibles en superficie del WNV que incluyen la proteína E y la proteína preM/M. Para fines de diagnóstico las moléculas de unión puede ser capaces también de unirse específicamente a proteínas no presentes en la superficie de WNV incluyendo la proteína (C) de la cápside del WNV y/o las proteínas no estructurales (NS) del WNV NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5. La secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos de proteínas de varias cepas del WNV puede encontrarse en la base de datos GenBank, la base de datos EMBL y/u otras bases de datos. Se han secuenciado los genomas completos o parciales de una serie de aislados de WNV de brotes epidémicos, por ejemplo, en los Estados Unidos. La secuencia completa del WNV aislada de un flamenco chileno muerto (WN-NY99, cepa 382-99) en el zoológico del Bronx puede encontrarse en la base de datos Genbank con el número de acceso AF 196835 (véase Lanciotti y col., 1999). Se secuenció el genoma de un aislado del WNV de víctimas humanas del brote epidémico de Nueva York de 1999 (WNV-NY1999) y puede encontrarse en la base de datos Genbank con el número de acceso AF202541 (véase Jia y col., 1999). Las secuencias parciales de aislados de dos especies de mosquito, un cuervo y un halcón de Connecticut, pueden encontrarse en la base de datos Genbank con los números de acceso AF206517-AF206520, respectivamente (véase Anderson y col., 1999). El experto en la materia tiene a su alcance la localización de secuencias adicionales de aislados y proteínas del WNV en bases de datos.

Preferentemente, el fragmento comprende al menos un determinante antigénico reconocido por las moléculas de unión de la invención. Un "determinante antigénico" según se usa en la presente memoria descriptiva es una fracción, por ejemplo, un (poli)péptido, proteína, glicoproteína, análogo del WNV o un fragmento de los mismos, que sea capaz de unirse a una molécula de unión de la invención con afinidad suficientemente alta para formar un complejo detectable de antígeno-molécula de unión.

En una forma de realización las moléculas de unión de la invención son capaces de unirse específicamente a la proteína E del WNV. Las moléculas de unión humanas de la invención pueden ser capaces de unirse al dominio I, II y/o III de la proteína E. Las moléculas de unión de la invención pueden ser moléculas de inmunoglobulinas intactas como anticuerpos policlonales o monoclonales o las moléculas de unión pueden ser fragmentos de unión a antígenos que incluyen, pero no se limitan a, Fab, F(ab'), F(ab')₂, Fv, dAb, Fd, fragmentos de regiones de determinación de complementariedad (CDR), anticuerpos de cadena única (scFv), anticuerpos de cadena única bivalentes, anticuerpos de fagos de cadena única, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos y (poli)péptidos que contienen al menos un fragmento de una inmunoglobulina que es suficiente para conferir unión a antígeno específica al WNV o a un fragmento del mismo. En una forma de realización preferida las moléculas de unión humanas que tienen actividad de neutralización del WNV se administran en formato IgG1.

Las moléculas de unión de la invención pueden usarse en forma aislada o no aislada. Además, las moléculas de unión de la invención pueden usarse en solitario o en una mezcla que comprende al menos una molécula de unión (o variante o fragmento de la misma) de la invención. En otras palabras, las moléculas de unión pueden usarse en combinación, por ejemplo, como una composición farmacéutica que comprende dos o más moléculas de unión de la invención, variantes o fragmentos de la misma. Por ejemplo, moléculas de unión que tienen actividades diferentes, pero complementarias, pueden combinarse en una única terapia para conseguir un efecto terapéutico o diagnóstico deseado, pero alternativamente, moléculas de unión que tienen actividades idénticas también pueden combinarse en una única terapia para conseguir un efecto profiláctico, terapéutico o diagnóstico deseado. La mezcla puede comprender además al menos otro agente terapéutico. Preferentemente, el agente terapéutico es útil en la profilaxis y/o tratamiento de una dolencia resultante del WNV.

Normalmente, las moléculas de unión según la invención pueden unirse a sus compañeros de unión, es decir, el WNV o fragmentos del mismo, con una constante de afinidad (valor Kd) que es menor que $0,2 \cdot 10^{-4}$ M, $1,0 \cdot 10^{-5}$ M, $1,0 \cdot 10^{-6}$ M, $1,0 \cdot 10^{-7}$ M, preferentemente menor que $1,0 \cdot 10^{-8}$ M, más preferentemente menor que $1,0 \cdot 10^{-9}$ M, más preferentemente menor que $1,0 \cdot 10^{-10}$ M, más preferentemente todavía menor que $1,0 \cdot 10^{-11}$ M, y en particular menor que $1,0 \cdot 10^{-12}$ M. Las constantes de afinidad pueden variar para distintos isotipos de anticuerpos. Por ejemplo, afinidad de unión para un isotipo de IgM se refiere a una afinidad de unión de al menos $1,0 \cdot 10^{-7}$ M aproximadamente. Las constantes de afinidad pueden medirse, por ejemplo, usando resonancia de plasmones superficiales, es decir, un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones bioespecíficas en tiempo real por detección de alteraciones en concentraciones de proteínas dentro de una matriz de biosensores, por ejemplo, usando el sistema

BIACORE (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Suecia).

Las moléculas de unión según la invención pueden unirse al WNV o un fragmento del mismo en forma soluble como, por ejemplo, en una muestra o pueden unirse al WNV o un fragmento del mismo unido o fijo a un vehículo o sustrato, por ejemplo, placas de microvaloración, membranas y perlas, etc. Los vehículos o sustratos pueden estar hechos de vidrio, plástico (por ejemplo, poliestireno), polisacáridos, nailon, nitrocelulosa o Teflón, etc. La superficie de dichos soportes puede ser sólida o porosa y de cualquier forma conveniente. Además, las moléculas de unión pueden unirse al WNV en forma purificada/aislada o no purificada/no aislada.

10 Las moléculas de unión de la invención son capaces de neutralizar la infectividad del WNV. Esto puede conseguirse impidiendo la fijación del WNV a posibles receptores en células hospedadoras susceptibles o por inhibición de la fusión del WNV y las membranas celulares. La neutralización puede medirse, por ejemplo, según se describe en la presente memoria descriptiva. Se describen ensayos de neutralización alternativos, por ejemplo, en Gollins y Porterfield (1986).

15 Además, las moléculas de unión de neutralización de la invención pueden impedir la replicación del WNV, ser complemento de moléculas de unión humanas de fijación capaces de ayudar a la lisis del WNV, y/o pueden actuar como opsoninas y aumentar la fagocitosis del WNV bien promoviendo su captación por medio de receptores Fc o C3b o aglutinando el WNV para fagocitarlo más fácilmente.

20 Se prefiere especialmente una molécula de unión según la invención que comprenda al menos una región CDR3 de cadena pesada, que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10. Más preferentemente, la molécula de unión según la invención comprende al menos una región CDR1 y CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 y 40, respectivamente. En una forma de realización las moléculas de unión de la invención pueden comprender dos, tres, cuatro, cinco o incluso las seis regiones CDR de las moléculas de unión de la invención. En la Tabla 9 se muestran la región CDR1 de cadena pesada, la región CDR2 de cadena pesada, la región CDR1 de cadena ligera, la región CDR2 de cadena ligera y la región CDR3 de cadena ligera de cada molécula de unión de la invención. Las regiones CDR son según Kabat y col. (1991) tal como se describen en Secuencias de Proteínas de Interés Inmunológico. En una forma de realización específica, la molécula de unión que comprende al menos una región CDR3, preferentemente una región CDR3 de cadena pesada, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 comprende una región CDR1 de cadena pesada y una región CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 y 40, respectivamente, y una región CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 236-239, una región CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 240-243 y/o una región CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 244-247.

En otra forma de realización más, las moléculas de unión según la invención comprenden una cadena pesada que comprende la cadena pesada variable de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80.

En una forma de realización adicional, las moléculas de unión según la invención comprenden una cadena ligera que comprende la cadena ligera variable de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 233 y SEQ ID NO: 235. Las Tablas 8 y 18 especifican, junto a la región CDR3 de cadena pesada, las regiones variables de cadena pesada y ligera de la molécula de unión de la invención.

En una forma de realización adicional, las moléculas de unión de la invención comprenden una cadena pesada que comprende la cadena pesada variable de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131. En otra forma de realización, las moléculas de unión de la invención comprenden una cadena ligera que comprende la cadena ligera variable de la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 151, 221, 223, 225 y 227.

En una forma de realización adicional más las moléculas de unión de la invención comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131, y comprenden una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 151, 221, 223, 225 y 227.

Otro aspecto de la invención incluye variantes funcionales de las moléculas de unión según se define en la presente memoria descriptiva. Las moléculas se consideran variantes funcionales de una molécula de unión según la invención, si las variantes son capaces de competir para unirse específicamente al WNV o a un fragmento del mismo

con las moléculas de unión humanas de origen. En otras palabras, cuando las variantes funcionales siguen siendo capaces de unirse al WNV o a un fragmento del mismo. Además, las moléculas se consideran variantes funcionales de una molécula de unión según la invención, si tienen actividad de neutralización del WNV. Las variantes funcionales incluyen, pero no se limitan a, derivados que son sustancialmente similares en la secuencia estructural primaria, pero que contienen, por ejemplo, modificaciones *in vitro* o *in vivo*, químicas y/o bioquímicas, que no se encuentran en la molécula de unión de origen. Dichas modificaciones incluyen entre otros acetilación, acilación, fijación covalente de un nucleótido o derivado de nucleótido, fijación covalente de un lípido o derivado de lípido, reticulación, formación de enlaces de disulfuro, glucosilación, hidroxilación, metilación, oxidación, pegilación, procesamiento proteolítico, fosforilación.

10

Alternativamente, las variantes funcionales pueden ser moléculas de unión según se define en la presente invención que comprenden una secuencia de aminoácidos que contiene sustituciones, inserciones, deleciones o combinaciones de las mismas de uno o más aminoácidos en comparación con las secuencias de aminoácidos de las moléculas de unión de origen. Además, las variantes funcionales pueden comprender truncamientos de la secuencia de aminoácidos en uno o los dos extremos amino o carboxilo. Las variantes funcionales según la invención pueden tener las mismas o diferentes afinidades de unión, superiores o inferiores, en comparación con la molécula de unión de origen pero son capaces todavía de unirse al WNV o a un fragmento del mismo. Por ejemplo, las variantes funcionales según la invención pueden tener afinidades de unión aumentadas o disminuidas para el WNV o un fragmento del mismo en comparación con las moléculas de unión de origen. Preferentemente, las secuencias de aminoácidos de las regiones variables, que incluyen, pero no se limitan a, regiones marco, regiones hipervariables, en particular las regiones CDR3, están modificadas. Generalmente, las regiones variables de cadena ligera y de cadena pesada comprenden tres regiones hipervariables, que comprenden tres CDR, y regiones más conservadas, las denominadas regiones marco (FR). Las regiones hipervariables comprenden residuos de aminoácidos de CDR y residuos de aminoácidos de bucles hipervariables. Las variantes funcionales destinadas a encuadrarse dentro del ámbito de la presente invención tienen al menos de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 99%, preferentemente al menos aproximadamente el 60% a aproximadamente el 99%, más preferentemente de al menos aproximadamente el 70% a aproximadamente el 99%, más preferentemente todavía de al menos aproximadamente el 80% a aproximadamente el 99%, con la máxima preferencia de al menos aproximadamente el 90% a aproximadamente el 99%, en particular de al menos aproximadamente el 95% a aproximadamente el 99%, y en particular de al menos aproximadamente el 97% a aproximadamente el 99% de homología de secuencias de aminoácidos con las moléculas de unión humanas de origen según se define en la presente memoria descriptiva. Pueden usarse algoritmos informáticos como, entre otros, Gap o Bestfit conocidos para el experto en la materia para alinear óptimamente secuencias de aminoácidos para su comparación y para definir residuos de aminoácidos similares o idénticos. Pueden obtenerse variantes funcionales alterando las moléculas de unión de origen o partes de las mismas por procedimientos generales de biología molecular conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, PCR propensa a errores, mutagenia dirigida por oligonucleótidos, mutagenia dirigida al sitio y transposición de cadena pesada o ligera. Preferentemente, las variantes funcionales de la invención tienen actividad de neutralización del WNV. Esta actividad de neutralización puede ser idéntica o ser superior o inferior en comparación con las moléculas de unión de origen. Además, las variantes funcionales que tienen actividad de neutralización pueden inhibir o regular por disminución la replicación del WNV, son moléculas de unión de fijación de complemento capaces de ayudar a la lisis del WNV y/o de actuar como opsoninas y de aumentar la fagocitosis del WNV promoviendo su captación por medio de receptores Fc o C3b o aglutinando el WNV para hacer más fácil su fagocitosis. En lo sucesivo, cuando se use el término molécula de unión (humana), comprende también variantes funcionales de la molécula de unión (humana).

45

En un aspecto adicional, la invención incluye inmunoconjugados, es decir, moléculas que comprenden al menos una molécula de unión según se define en la presente memoria descriptiva y que comprenden además al menos una etiqueta, como, entre otras, una fracción/agente detectable. También se contemplan en la presente invención mezclas de inmunoconjugados según la invención o mezclas de al menos un inmunoconjugado según la invención y otra molécula, como un agente terapéutico u otra molécula de unión o inmunoconjugado. En una forma de realización adicional, los inmunoconjugados de la invención pueden comprender más de una etiqueta. Estas etiquetas pueden ser las mismas o distintas entre sí y pueden unirse/conjugarse de forma no covalente a las moléculas de unión. La(s) etiqueta(s) también puede(n) unirse/conjugarse directamente a las moléculas de unión humanas a través de unión covalente. Alternativamente, la(s) etiqueta(s) puede(n) unirse/conjugarse a las moléculas de unión por medio de uno o más compuestos de unión. Las técnicas para conjugar etiquetas a moléculas de unión son bien conocidas para el experto en la materia.

50

55

Las etiquetas de los inmunoconjugados de la presente invención pueden ser agentes terapéuticos, pero preferentemente son fracciones/agentes detectables. Las etiquetas pueden ser también toxinas, como la toxina

- botulínica o partes funcionales de la misma. Los inmunoconjugados que comprenden un agente detectable pueden usarse con fines diagnósticos, por ejemplo, para valorar si un sujeto se ha infectado con WNV o vigilar el desarrollo o progresión de una infección por WNV como parte de un procedimiento de ensayo clínico, por ejemplo, para determinar la eficacia de un régimen de tratamiento dado. Sin embargo, también pueden usarse para otros fines de
- 5 detección y/o analíticos y/o diagnósticos. Entre las fracciones/agentes detectables se incluyen, pero no se limitan a, enzimas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes, materiales bioluminiscentes, materiales radiactivos, metales con emisión de positrones y iones de metales paramagnéticos no radiactivos. Las etiquetas usadas para marcar las moléculas de unión para detección y/o fines analíticos y/o diagnósticos dependen de las técnicas específicas de detección/análisis/diagnóstico y/o procedimientos usados como, entre otros, tinción
- 10 inmunohistoquímica de muestras (de tejidos), detección por citometría de flujo, detección por citometría de barrido por láser, inmunoensayos fluorescentes, ensayos por inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA), radioinmunoensayos (RIA), bioensayos (por ejemplo, ensayos de neutralización), aplicaciones de transferencia Western, etc. Las etiquetas adecuadas para las técnicas y/o procedimientos de detección/análisis/diagnóstico conocidos en la técnica se enmarcan bien dentro del alcance del experto en la materia.
- 15 Además, las moléculas de unión humanas o inmunoconjugados de la invención pueden fijarse también a soportes sólidos, que son especialmente útiles para inmunoensayos *in vitro* o purificación del WNV o un fragmento del mismo. Dichos soportes sólidos podrían ser porosos o no porosos, planos o no planos. Las moléculas de unión de la presente invención pueden fusionarse con secuencias de marcador, como un péptido para facilitar la purificación.
- 20 Entre los ejemplos se incluyen, pero no se limitan a, la etiqueta de hexahistidina, la etiqueta de hemaglutinina (HA), la etiqueta myc o la etiqueta flag. Alternativamente, un anticuerpo puede conjugarse en un segundo anticuerpo para formar un anticuerpo heteroconjugado. En otro aspecto las moléculas de unión de la invención pueden conjugarse/fijarse a uno o más antígenos. Preferentemente, estos antígenos son antígenos que son reconocidos por el sistema inmunitario de un sujeto al que se administra la molécula de unión-antígeno conjugado. Los antígenos
- 25 pueden ser idénticos pero también pueden diferir entre sí. Los procedimientos de conjugación para fijar los antígenos y moléculas de unión son bien conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, el uso de agentes de reticulación. Las moléculas de unión de la invención se unirán al WNV y los antígenos fijos a las moléculas de unión iniciarán un potente ataque de linfocitos T en el conjugado, que en su caso conducirán a la destrucción del WNV.
- 30 Después de producir inmunoconjugados químicamente por conjugación, directa o indirectamente, por medio, por ejemplo, de un agente de unión, los inmunoconjugados pueden producirse como proteínas de fusión que comprenden las moléculas de unión de la invención y una etiqueta adecuada. Las proteínas de fusión pueden ser producidas por procedimientos conocidos en la técnica como, por ejemplo, de forma recombinante construyendo
- 35 moléculas de ácidos nucleicos que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican para las moléculas de unión en marco con secuencias de nucleótidos que codifican para la(s) etiqueta(s) adecuada(s) y a continuación expresan las moléculas de ácidos nucleicos.
- Otro aspecto de la presente invención consiste en proporcionar una molécula de ácido nucleico que codifica para al menos una molécula de unión o inmunoconjugado según la invención. Dichas moléculas de ácidos nucleicos pueden usarse como productos intermedios para fines de clonación, por ejemplo, en el procedimiento de maduración de la afinidad según se describe anteriormente. En una forma de realización preferida, las moléculas de ácidos nucleicos están aisladas o purificadas.
- 45 El experto en la materia observará que las variantes funcionales de estas moléculas de ácidos nucleicos pretenden también formar parte de la presente invención. Las variantes funcionales son secuencias de ácidos nucleicos que pueden traducirse directamente, usando el código genético estándar, para proporcionar una secuencia de aminoácidos idéntica a la traducida a partir de las moléculas de ácidos nucleicos de origen.
- 50 Preferentemente, las moléculas de ácidos nucleicos codifican para moléculas de unión que comprenden una región CDR3, preferentemente una región CDR3 de cadena pesada, que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10. En una forma de realización adicional las moléculas de ácidos nucleicos codifican para moléculas de unión que comprenden dos, tres, cuatro, cinco o incluso las seis regiones CDR de las moléculas de unión de la invención.
- 55 En otra forma de realización, las moléculas de ácidos nucleicos codifican para moléculas de unión que comprenden una cadena pesada que comprende la cadena pesada variable de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80. En otra forma de realización las moléculas de ácidos nucleicos codifican para moléculas de unión que comprenden una cadena ligera que comprende la cadena ligera variable de la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el

grupo que consiste en SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 233 y SEQ ID NO: 235.

En una forma de realización adicional, las moléculas de ácidos nucleicos codifican para moléculas de unión que comprenden una cadena pesada que comprende la cadena pesada variable de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131. En otra forma de realización, las moléculas de ácidos nucleicos codifican para moléculas de unión que comprenden una cadena ligera que comprende la cadena ligera variable de la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 151, 221, 223, 225 y 227.

En una forma de realización adicional las moléculas de ácidos nucleicos codifican para moléculas de unión que comprenden una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131, y que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 151, 221, 223, 225, y 227.

Otro aspecto de la invención consiste en proporcionar vectores, es decir, construcciones de ácidos nucleicos, que comprenden una o más moléculas de ácidos nucleicos según la presente invención. Los vectores pueden obtenerse de plásmidos como, entre otros, F, R1, RPI, Col, pBR322, TOL, Ti, etc.; cósmidos; fagos como lambda, lambdaide, M13, Mu, P1, P22, Q β , T uniforme, Todd, T2, T4, T7, etc.; virus de plantas. Los vectores pueden usarse para clonación y/o para expresión de las moléculas de unión de la invención y podrían usarse incluso para fines de terapia génica. Los vectores que comprenden una o más moléculas de ácidos nucleicos según la invención unidas operativamente a una o más moléculas de ácidos nucleicos de regulación de expresión también están cubiertos por la presente invención. La elección del vector depende de los procedimientos recombinantes seguidos y del hospedador usado. La introducción de vectores en células del hospedador puede efectuarse, entre otros, por transfección de fosfato de calcio, infección vírica, transfección mediada por DEAE-dextrano, transfección de lipofectamina o electroporación. Los vectores pueden ser replicantes de forma autónoma o pueden replicarse juntos con el cromosoma en el que se han integrado. Preferentemente, los vectores contienen uno más marcadores de selección. La elección de los marcadores puede depender de las células del hospedador de elección, aunque esto no es crítico para la invención tal como es conocido por los expertos en la materia. Incluyen, pero no se limitan a, kanamicina, neomicina, puromicina, higromicina, zeocina, gen timidin-cinasa del virus del herpes simple (HSV-TK), gen de dihidrofolato-reductasa de ratón (dhfr). Los vectores que comprenden una o más moléculas de ácidos nucleicos que codifican para las moléculas de unión humanas según se describe anteriormente unidas operativamente a una o más moléculas de ácidos nucleicos que codifican para proteínas o péptidos que pueden usarse para aislar las moléculas de unión humanas están cubiertos también por la invención. Estas proteínas o péptidos incluyen, pero no se limitan a, glutatión-S-transferasa, proteína de unión a maltosa, polihistidina de unión a metal, proteína fluorescente verde, luciferasa y beta-galactosidasa.

Los hospedadores que contienen una o más copias de los vectores mencionados anteriormente constituyen un objeto adicional de la presente invención. Preferentemente, los hospedadores son células hospedadoras. Las células hospedadoras incluyen, pero no se limitan a, células de origen de mamíferos, plantas, insectos, hongos o bacterias. Las células bacterianas incluyen, pero no se limitan a, células de bacterias Gram-positivas como varias especies de los géneros *Bacillus*, *Streptomyces* y *Staphylococcus* o células de bacterias Gram-negativas como varias especies de los géneros *Escherichia*, como *E. coli* y *Pseudomonas*. En el grupo de células fúngicas se usan preferentemente células de levadura. La expresión en levadura puede conseguirse usando cepas de levadura como, entre otras, *Pichia pastoris*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Hansenula polymorpha*. Además, pueden usarse células de insectos como células de *Drosophila* y Sf9 como células hospedadoras. Además, las células hospedadoras pueden ser células de plantas como, entre otras, células de plantas de cultivo como plantas forestales, o células de plantas que proporcionan alimento y materias primas como plantas de cereales, o plantas medicinales, o células de plantas ornamentales, o células de cultivos de bulbos con flores. Las plantas transformadas (transgénicas) o las células vegetales son producidas por procedimientos conocidos, por ejemplo, transferencia génica mediada por *Agrobacterium*, transformación de discos de hoja, transformación de protoplastos por transferencia de ADN inducida por polietilenglicol, electroporación, sonicación, transferencia génica bolística o de microinyección. Además, un sistema de expresión adecuado puede ser un sistema de baculovirus. En la presente invención se prefieren los sistemas de expresión que usan células de mamíferos como células de ovario de hámster chino (CHO), células COS, células BHK o células de melanoma de Bowes. Las células de mamífero proporcionan proteínas expresadas con modificaciones después de traducción que son las más semejantes a moléculas naturales de origen de mamífero. Como la presente invención trata de moléculas que pueden administrarse a seres humanos, se preferiría especialmente un sistema de expresión completamente humano. Por tanto, más preferentemente todavía, las células hospedadoras son células humanas. Los ejemplos de células humanas son, entre otros, células HeLa, 911, AT1080, A549, 293 y HEK293T. En formas de realización preferidas, las células productoras humanas comprenden al menos una parte funcional de una secuencia de ácidos nucleicos que codifica para una región E1 de adenovirus

en formato expresable. En formas de realización más preferidas todavía, dichas células hospedadoras se obtienen de una retina humana y se immortalizan con ácidos nucleicos que comprenden secuencias E1 adenovíricas, como células 911 o la línea celular depositada en la Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC), CAMR, Salisbury, Wiltshire SP4 OJG, Gran Bretaña el 29 de febrero de 1996 con el número 96022940 y comercializada con la marca 5 comercial PER.C6® (PER.C6 es una marca comercial registrada de Crucell Holland B.V.). Para los fines de esta solicitud "PER.C6" se refiere a células depositadas con el número 96022940 o sus ancestros, pasos en la dirección 5' o en la dirección 3' así como descendientes de los ancestros de células depositadas, así como derivados de cualquiera de los anteriores. La producción de proteínas recombinantes en células hospedadoras puede realizarse según procedimientos bien conocidos en la técnica. El uso de las células comercializadas con el nombre comercial 10 PER.C6® como una plataforma de producción para proteínas de interés se ha descrito en el documento WO-00/63.403.

Una composición farmacéutica que comprende la molécula de unión, comprendiendo además la composición farmacéutica al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, es también un aspecto de la presente invención. 15 Los excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos para el experto en la materia. La composición farmacéutica según la invención puede comprender además al menos otro agente terapéutico. Los agentes adecuados son bien conocidos también para el experto en la materia.

En un aspecto adicional más, la invención proporciona composiciones que comprenden al menos una molécula de 20 unión, al menos una variante funcional de la misma, al menos un inmunoconjugado según la invención o una combinación de los mismos. Además de ello, las composiciones pueden comprender, entre otros, moléculas estabilizadoras, como albúmina o polietilenglicol, o sales. Preferentemente, las sales usadas son sales que retienen la actividad biológica deseada de las moléculas de unión y no imparten ningún efecto toxicológico no deseado. En caso necesario, las moléculas de unión humanas de la invención pueden estar recubiertas en o sobre un material 25 para protegerlas de la acción de ácidos u otras condiciones naturales o no naturales que pueden inactivar las moléculas de unión.

En un aspecto adicional más, la invención proporciona composiciones que comprenden al menos una molécula de ácido nucleico según se define en la presente invención. Las composiciones pueden comprender soluciones 30 acuosas como soluciones acuosas que contienen sales (por ejemplo, NaCl o sales según se describe anteriormente), detergentes (por ejemplo, SDS) y/u otros componentes adecuados.

Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una molécula de unión (o fragmento funcional o variante de la misma), al menos un inmunoconjugado según la invención, al 35 menos una composición según la invención, o combinaciones de los mismos. La composición farmacéutica de la invención comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica según la invención puede comprender además al menos otro agente terapéutico, profiláctico y/o diagnóstico. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende al menos otro agente 40 profiláctico y/o terapéutico. Preferentemente, dichos agentes terapéuticos y/o profilácticos adicionales son agentes capaces de prevenir y/o tratar una infección y/o una dolencia resultante del WNV. Los agentes terapéuticos y/o profilácticos incluyen, pero no se limitan a, agentes antivíricos. Dichos agentes pueden ser moléculas de unión, moléculas pequeñas, compuestos orgánicos o inorgánicos, enzimas, secuencias de polinucleótidos, etc. Otros agentes que se usan actualmente para tratar a pacientes infectados con WNV son interferón-alfa y ribavirina. Estos 45 pueden usarse en combinación con las moléculas de unión de la invención. También podrían usarse agentes capaces de prevenir y/o tratar una infección con WNV y/o una dolencia resultante de WNV que están en la fase experimental como otros agentes terapéuticos y/o profilácticos útiles en la presente invención.

Las moléculas de unión o composiciones farmacéuticas de la invención pueden someterse a ensayo en sistemas de 50 modelos animales adecuados antes de su uso en seres humanos. Dichos sistemas de modelos animales incluyen, pero no se limitan a, un sistema de modelo murino, modelo de hámster y modelo de gansos.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. Las moléculas de unión, inmunoconjugados, moléculas de ácidos nucleicos o composiciones de la 55 presente invención pueden estar en forma de polvo para reconstitución en el excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado antes o en el momento del suministro. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos preferidos de preparación son desecación al vacío y criodesecación (liofilización) que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución estéril filtrada previamente del mismo.

Alternativamente, las moléculas de unión, inmunoconjugados, moléculas de ácidos nucleicos o composiciones de la presente invención pueden estar en solución y el excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado puede añadirse y/o mezclarse antes o en el momento del suministro para proporcionar una forma inyectable de dosificación unidad.

- 5 Preferentemente, el excipiente farmacéuticamente aceptable usado en la presente invención es adecuado para alta concentración de fármaco, puede mantener una fluidez apropiada y, en caso necesario, puede retardar la absorción.

En la elección de la ruta óptima de administración de las composiciones farmacéuticas influirán varios factores, entre ellos las propiedades fisicoquímicas de las moléculas activas dentro de las composiciones, la urgencia de la situación clínica y la relación entre las concentraciones de plasma de las moléculas activas y el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, en caso necesario, las moléculas de unión de la invención pueden prepararse con vehículos que las protegerán contra la liberación rápida, como una formulación de liberación controlada, lo que incluye implantes, parches transdérmicos y sistemas de suministro microencapsulados. Entre otros, pueden usarse polímeros biodegradables y biocompatibles, como acetato de etilvinilo, polianhídridos, poliácido glicólico, colágeno, poliortoésteres y poliácido láctico. Además, puede ser necesario recubrir las moléculas de unión con, o coadministrar las moléculas de unión con, un material o compuesto que previene la inactivación de las moléculas de unión humanas. Por ejemplo, las moléculas de unión pueden administrarse a un sujeto en un vehículo apropiado, por ejemplo, liposomas o un diluyente.

- 20 Las rutas de administración pueden dividirse en dos categorías principales, administración oral y parenteral. La ruta de administración preferida es intravenosa.

Las formas de dosificación oral pueden formularse, entre otras, como comprimidos, trociscos, tabletas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras, cápsulas de gelatina blanda, siropes o elixires, píldoras, grageas, líquidos, geles o suspensiones espesas. Estas formulaciones pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a, diluyentes inertes, agentes de granulación y desintegración, agentes de unión, agentes de lubricación, conservantes, agentes colorantes, aromatizantes o edulcorantes, aceites vegetales o minerales, agentes de humectación y agentes espesantes.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse también para administración parenteral. Las formulaciones para administración parenteral pueden estar, entre otros, en forma de soluciones o suspensiones de inyección o infusión no tóxicas, estériles, isotónicas y acuosas o no acuosas. Las soluciones o suspensiones pueden comprender agentes que son no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas como 1,3-butanodiol, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio isotónico, aceites, ácidos grasos, agentes anestésicos locales, conservantes, tampones, agentes de aumento de la viscosidad o la solubilidad, antioxidantes solubles en agua, antioxidantes solubles en aceite y agentes de quelación de metales.

En un aspecto adicional, las moléculas de unión (fragmentos funcionales y variantes de los mismos), inmunoconjugados, composiciones o composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse como un medicamento. Así, un procedimiento de tratamiento y/o prevención de una infección por WNV usando las moléculas de unión, inmunoconjugados, composiciones, o composiciones farmacéuticas de la descripción es otra parte de la descripción. Las moléculas mencionadas anteriormente pueden usarse, entre otros, en el diagnóstico, profilaxis, tratamiento, o combinación de los mismos, de una o más dolencias resultantes del WNV. Son adecuadas para el tratamiento de pacientes todavía sin tratar que sufren una dolencia resultante del WNV y pacientes que han sido o son tratados por una dolencia resultante del WNV. Protegen contra infección adicional por WNV durante 1 mes aproximadamente y/o retrasarán el inicio o el progreso de los síntomas asociados con el WNV. Pueden usarse también en profilaxis después de la exposición, cuando existe una probabilidad de infección pero los síntomas están ausentes. También pueden usarse como profilaxis en el trasplante de órganos infectados o en otras poblaciones de pacientes con alto riesgo de exposición y progresión a la enfermedad debido a, entre otros, la edad o el estado inmunitario. Se sabe que el WNV provoca enfermedad neuroinvasiva en seres humanos en < 1% de las infecciones con una tasa de letalidad por casos de ±9%. Sin embargo, ±60% de los supervivientes no han recuperado sus funciones neurológicas normales después de 12 meses y muchos del 13% de los casos neuroinvasivos que desarrollan un síndrome de parálisis flácida aguda (PFA) no se recuperan. La persistencia del WNV se ha descrito en diferentes hospedadores vertebrados, entre otros en el encéfalo de monos. En la actualidad no existe terapia específica para encefalitis por WNV.

Las moléculas o composiciones mencionadas anteriormente pueden emplearse en conjunción con otras moléculas útiles en el diagnóstico, la profilaxis y/o el tratamiento. Pueden usarse *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. Por ejemplo, las

moléculas de unión, inmunoconjugados o composiciones farmacéuticas de la invención pueden coadministrarse con una vacuna contra el WNV. Alternativamente, la vacuna puede administrarse también antes o después de la administración de las moléculas de la invención. En lugar de una vacuna, puede emplearse también interferón-alfa y/o ribavirina en conjunción con las moléculas de unión de la presente invención.

5 Las moléculas se formulan normalmente en las composiciones y composiciones farmacéuticas de la invención en una cantidad terapéutica o diagnósticamente eficaz. Alternativamente, pueden formularse y administrarse por separado. Por ejemplo, las otras moléculas como interferón-alfa o ribavirina pueden aplicarse sistémicamente, mientras que las moléculas de unión de la invención pueden aplicarse intratecal o intraventricularmente.

10 Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Un intervalo de dosificación adecuado puede ser, por ejemplo, de 0,1-100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,5-15 mg/kg de peso corporal. Además, por ejemplo, puede administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas con el tiempo o bien la dosis puede reducirse o aumentarse
15 proporcionalmente según se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Las moléculas y composiciones según la presente invención son preferentemente estériles. Los procedimientos para volver estériles estas moléculas y composiciones son bien conocidos en la técnica. Las otras moléculas útiles en el diagnóstico, profilaxis y/o tratamiento pueden administrarse en un régimen de dosificación similar según se propone para las moléculas de unión de la invención. Si las otras moléculas se administran por separado, pueden administrarse a un paciente antes
20 (por ejemplo, 2 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 14 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, 22 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 7 días, 2 semanas, 4 semanas o 6 semanas antes), al mismo tiempo o después (por ejemplo, 2 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 14 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, 22 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 7 días,
25 2 semanas, 4 semanas o 6 semanas) de la administración de una o más de las moléculas de unión humanas o composiciones farmacéuticas de la invención. El régimen de dosificación exacto se establece normalmente durante ensayos clínicos en pacientes humanos.

30 Las moléculas de unión y composiciones farmacéuticas humanas que comprenden las moléculas de unión humanas son especialmente útiles, y a menudo se prefieren, cuando se van a administrar a seres humanos como agentes terapéuticos *in vivo*, ya que la respuesta inmunitaria del receptor al anticuerpo administrado a menudo será sustancialmente menor que la ocasionada por la administración de una molécula de unión monoclonal murina, quimérica o humanizada.

35 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de las moléculas de unión (humanas) (fragmentos funcionales y variantes de las mismas), inmunoconjugados, moléculas de ácidos nucleicos, composiciones o composiciones farmacéuticas según la invención en la preparación de un medicamento para el diagnóstico, profilaxis, tratamiento, o combinación de los mismos, de una dolencia resultante de WNV.

40 La invención se refiere además a un procedimiento de detección del WNV en una muestra, en el que el procedimiento comprende las etapas de a) puesta en contacto de una muestra con una cantidad diagnósticamente eficaz de una molécula de unión (fragmentos funcionales y variantes de los mismos) o un inmunoconjugado según la invención, y b) determinación de si la molécula de unión o inmunoconjugado se une específicamente a una molécula de la muestra. La muestra puede ser una muestra biológica que incluye, pero no se limita a, sangre, suero, orina,
45 tejido u otro material biológico de sujetos (potencialmente) infectados, o una muestra no biológica como agua, bebida, etc. Los sujetos (potencialmente) infectados pueden ser sujetos humanos, pero también los animales que son sospechosos de ser vehículos de WNV podrían someterse a ensayo en cuanto a la presencia de WNV usando las moléculas de unión humanas o inmunoconjugados de la invención. La muestra puede ser manipulada primero para hacerla más adecuada para el procedimiento de detección. Manipulación significa entre otros tratar la muestra
50 sospechosa de contener y/o que contenga WNV de tal forma que el WNV se desintegrará en componentes antigénicos como proteínas, (poli)péptidos u otros fragmentos antigénicos. Preferentemente, las moléculas de unión humanas o inmunoconjugados de la invención están en contacto con la muestra en condiciones que permitan la formación de un complejo inmunológico entre las moléculas de unión humanas y WNV o componentes antigénicos de los mismos que pueden estar presentes en la muestra. La formación de un complejo inmunológico, si existe,
55 indica la presencia de WNV en la muestra, se detecta y se mide a continuación por medios adecuados. Dichos procedimientos incluyen, entre otros, inmunoensayos de unión homogéneos y heterogéneos, como radioinmunoensayos (RIA), ELISA, inmunofluorescencia, inmunohistoquímica, FACS, BIACORE y análisis de transferencia Western.

Las técnicas de ensayo preferidas, especialmente para cribado clínico a gran escala de suero y sangre de pacientes y productos sanguíneos son técnicas ELISA y de transferencia Western. Las pruebas ELISA son preferidas especialmente. Para su uso como reactivos en estos ensayos, las moléculas de unión o inmunoconjugados de la invención están unidos convenientemente a la superficie interior de pocillos de microvaloración. Las moléculas de unión o inmunoconjugados de la invención pueden estar unidos directamente al pocillo de microvaloración. Sin embargo, la unión máxima de las moléculas de unión o inmunoconjugados de la invención a los pocillos podría conseguirse mediante el pretratamiento de los pocillos con polilisina antes de la adición de las moléculas de unión o inmunoconjugados de la invención. Además, las moléculas de unión o inmunoconjugados de la invención pueden estar unidos covalentemente por medios conocidos a los pocillos. Generalmente, las moléculas de unión o inmunoconjugados se usan entre 0,01 y 100 µg/ml para recubrimiento, aunque pueden usarse también cantidades superiores o inferiores. A continuación se añaden muestras a los pocillos recubiertas con las moléculas de unión o inmunoconjugados de la invención.

EJEMPLOS

Para ilustrar la invención, se proporcionan los siguientes ejemplos. Los ejemplos no pretenden limitar en ningún modo el ámbito de la invención.

Ejemplo 1

Construcción de una biblioteca de expresión de fagos scFv mediante el uso de ARN extraído de sangre periférica de donantes convalecientes de WNV.

A partir de tres pacientes convalecientes de WNV se tomaron muestras de sangre 1, 2 y 3 meses después de la infección. Se aislaron leucocitos de sangre periférica mediante centrifugado y se guardó el suero sanguíneo y se congeló a -80°C. Todos los donantes en todos los puntos temporales tenían altas valoraciones de anticuerpos de neutralización a WNV según se determinó usando un ensayo de neutralización de virus. Se preparó ARN total a partir de las células usando separación de fase orgánica y precipitado en etanol posterior. El ARN obtenido se disolvió en agua libre de ARNasa y se determinó la concentración mediante medida de DO a 260 nm. Posteriormente, el ARN se diluyó a una concentración de 100 ng/µl. A continuación, se convirtió 1 µg de ARN en ADNc del modo siguiente: a 10 µl de ARN total se añadieron 13 µl de agua ultrapura tratada con DEPC y 1 µl de hexámeros aleatorios (500 ng/µl) y se calentó la mezcla obtenida a 65°C durante 5 minutos y se enfrió rápidamente en hielo húmedo. A continuación se añadieron 8 µl de tampón 5X First-Strand, 2 µl de dNTP (10 mM cada uno), 2 µl de DTT (0,1 M), 2 µl de inhibidor de ARNasa (40 U/µl) y 2 µl de transcriptasa inversa MMLV Superscript™III (200 U/µl) a la mezcla, se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se incubó durante 1 hora a 50°C. Se terminó la reacción por inactivación con calor, es decir, incubando la mezcla durante 15 minutos a 75°C.

Los productos de ADNc obtenidos se diluyeron hasta un volumen final de 200 µl con agua ultrapura tratada con DEPC. La DO a 260 nm de una solución diluida 50 veces (en tampón Tris 10 mM) de la dilución de los productos de ADNc obtenidos dio un valor de 0,1.

Para cada donante se usaron de 5 a 10 µl de los productos de ADNc diluidos como plantilla para amplificación PCR de las secuencias de la familia de cadena pesada de inmunoglobulina gamma y de cadena ligera kappa o lambda usando cebadores de oligonucleótidos específicos (véanse Tablas 1 a 6). Las mezclas de reacción por PCR contuvieron, además de los productos de ADNc diluidos, 25 pmol de cebador sentido y 25 pmol de cebador antisentido en un volumen final de 50 µl de Tris-HCl 20 mM (pH 8,4), KCl 50 mM, MgCl₂ 2,5 mM, dNTP 250 mM y 1,25 unidades de Taq polimerasa. En un ciclador térmico de placa calentada que tiene una temperatura de 96°C, las mezclas obtenidas se fundieron rápidamente durante 2 minutos, seguido por 30 ciclos de: 30 segundos a 96°C, 30 segundos a 60°C y 60 segundos a 72°C.

En una primera amplificación completa, cada uno de los diecisiete cebadores sentido de región variable de cadena ligera (once para la cadena ligera lambda (véase Tabla 1) y seis para la cadena ligera kappa (véase Tabla 2)) se combinó con un cebador antisentido que reconocía la C-kappa denominada HuC_κ 5'-ACACTCTCCCCTGTTGAAGCTCTT-3' (véase SEQ ID NO: 81) o región constante C-lambda HuC_{λ2} 5'-TGAACATTCTGTAGGGGCCACTG-3' (véase SEQ ID NO: 82) y HuC_{λ7} 5'-AGAGCATTCTGCAGGGGCCACTG-3' (véase SEQ ID NO: 83) (los cebadores antisentido HuC_{λ2} y HuC_{λ7} se mezclaron hasta la equimolaridad antes de su uso), para producir 4 veces 17 productos de aproximadamente 600 pares de bases. Estos productos se purificaron en un gel de agarosa al 2% y se aislaron a partir del gel usando columnas de extracción de gel Qiagen. 1/10 de cada

- uno de los productos aislados se usó en una reacción PCR idéntica según se describe anteriormente usando los mismos diecisiete cebadores sentido, en los que cada cebador sentido de cadena ligera lambda se comparó con uno de los tres cebadores antisentido específicos de región Jlambda y cada cebador sentido de cadena kappa se combinó con uno de los cinco cebadores antisentido específicos de región Jkappa. Los cebadores usados en la segunda amplificación se extendieron con sitios de restricción (véase Tabla 3) para permitir la clonación directa en el vector de expresión de fagos PDV-C06 (véase SEQ ID NO: 84). Esto dio como resultado 4 veces 63 productos de aproximadamente 350 pares de bases que se almacenaron en un total de 10 fracciones. Se eligió este número de fracciones para mantener la distribución natural de las diferentes familias de cadena ligera dentro de la biblioteca y para no representar por exceso o por defecto ciertas familias. El número de alelos dentro de una familia se usó para determinar el porcentaje de representación dentro de una biblioteca (véase Tabla 4). En la siguiente etapa, se digirieron 2,5 µg de fracción en reserva y 100 µg PDV-C06 de vector con SamII y NotI y se purificó a partir de gel. Posteriormente, se realizó una unión durante toda la noche a 16°C del modo siguiente. A 500 ng de vector PDV-C06 se añadieron 70 ng de fracción en reserva en un volumen total de 50 µl de mezcla de unión que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, DTT 10 mM, ATP 1 mM, 25 µg/ml de BSA y 2,5 µl de ADN Ligasa T4 (400 U/µl). Este procedimiento se siguió para cada fracción en reserva. Las mezclas de unión se purificaron con fenol/cloroformo, seguido por una extracción de cloroformo y precipitado de etanol, procedimientos bien conocidos para el experto en la materia. El ADN obtenido se disolvió en 50 µl de agua ultrapura y por mezcla de unión dos veces se sometieron a electroporación 2,5 µl de partes alícuotas en 40 µl de bacterias *E. coli* competentes TG1 según el protocolo del fabricante (Stratagene). Se cultivaron los transformantes durante toda la noche a 37°C en un total de 30 cubetas (tres cubetas por fracción en reserva; dimensión de cubeta: 240 mm x 240 mm) que contenían agar 2TY suplementado con 50 µg/ml de ampicilina y glucosa al 4,5%. Se obtuvo una (sub)biblioteca de regiones variables de cadena ligera rascando los transformantes de las placas de agar. Esta (sub)biblioteca se usó directamente para preparación de plásmidos ADN usando un kit de preparación Qiagen™ QIAFilter MAXI.
- 25 Para cada donante las secuencias de inmunoglobulinas de cadena pesada se amplificaron a partir de los mismos preparados de ADNc en un procedimiento PCR de dos tandas similar y parámetros de reacción idénticos según se describe anteriormente para las regiones de cadena ligera con la salvedad de que se usaron los cebadores representados en las Tablas 5 y 6. La primera amplificación se realizó usando un conjunto de nueve cebadores sentido (véase Tabla 5; que cubre todas las familias de regiones variables de cadena pesada), cada una combinada con un cebador antisentido de región constante específico de IgG denominado HuClgG 5'-GTC CAC CTT GGT GTT GCT GGG CTT-3' (SEQ ID NO: 85) para producir cuatro veces nueve productos de 650 pares de bases aproximadamente. Estos productos se purificaron en un gel de agarosa al 2% y se aislaron a partir del gel usando columnas de extracción de gel Qiagen. 1/10 de cada uno de los productos aislados se usó en una reacción PCR idéntica según se describe anteriormente usando los mismos nueve cebadores sentido, en los que cada cebador sentido de cadena pesada se combinó con uno de los cuatro cebadores antisentido específicos de región JH. Los cebadores usados en la segunda tanda se extendieron con sitios de restricción (véase Tabla 6) para permitir la clonación dirigida en el vector de (sub)biblioteca de cadena ligera. Esto dio como resultado para cada donante 36 productos de 350 pares de bases aproximadamente. Estos productos se agruparon en reserva para cada donante mediante cebador sentido fusionado (VH) en nueve fracciones. Los productos obtenidos se purificaron usando columnas de purificación de PCR Qiagen. A continuación, se digirieron las fracciones con SfiI y XhoI y se ligaron en el vector de (sub)biblioteca de cadena ligera, que se cortó con las mismas enzimas de restricción, usando el mismo procedimiento de unión y los mismos volúmenes según se describe anteriormente para la (sub)biblioteca de cadena ligera. Alternativamente, las fracciones se digirieron con NcoI y XhoI y se ligaron en el vector de cadena ligera, que se cortó con las mismas enzimas de restricción, usando el mismo procedimiento de unión y los mismos volúmenes según se describe anteriormente para la (sub)biblioteca de cadena ligera. La purificación de la unión y la posterior transformación de la biblioteca definitiva resultante se realizó también según se describe anteriormente para la (sub)biblioteca de cadena ligera y en este punto se combinaron las mezclas de unión de cada donante mediante reserva VH. Los transformantes se cultivaron en 27 cubetas (tres cubetas por fracción en reserva; dimensión de cubeta: 240 mm x 240 mm) que contenía agar 2TY suplementado con 50 µg/ml de ampicilina y glucosa al 4,5%.
- 50 Todas las bacterias se recogieron en medio de cultivo 2TY que contenía 50 µg/ml de ampicilina y glucosa al 4,5%, mezclado con glicerol al 15% (v/v) y congelado en 1,5 ml de partes alícuotas a -80°C. El rescate y selección de cada biblioteca se realizaron según se describe a continuación.

Ejemplo 2

55

Selección de fagos portadores de fragmentos Fv de cadena única que reconocen específicamente proteína (E) de envoltura del WNV

Se seleccionaron fragmentos de anticuerpo usando bibliotecas de expresión de fagos de anticuerpos, tecnología general de expresión de fagos y tecnología Abstract®, esencialmente según se describe en el documento de patente de EE.UU. 6.265.150 y en el documento WO-98/15.833 (los dos se incorporan como referencia en la presente memoria descriptiva). La biblioteca de fagos de anticuerpos usada estaba formada por dos bibliotecas de fagos scFV semisintéticos diferentes (JK1994 y WT2000) y la biblioteca inmunitaria preparada según se describe en el Ejemplo 1. La primera biblioteca de fagos scFv semisintética (JK1994) ha sido descrita en de Kruif y col., 1995b, la segunda (WT2000) se construyó esencialmente según se describe en de Kruif y col., 1995b. Brevemente, la biblioteca tiene un formato semisintético en el que la variación se incorporó en los genes V de cadena pesada y ligera usando oligonucleótidos degenerados que incorporan variación dentro de las regiones CDR. Se usaron sólo los genes de cadena pesada VH3, en combinación con genes de cadena ligera kappa y lambda. CDR1 y CDR3 de la cadena pesada y CDR3 de la cadena ligera se recrearon sintéticamente en un enfoque basado en PCR similar según se describe en de Kruif y col., 1995b. Los genes de la región V así creados se clonaron en secuencia en formato scFv en un vector fagémido y se amplificaron para generar una biblioteca de fagos según se describe anteriormente. Además, en la presente invención se usaron los procedimientos y los fagos cooperadores según se describe en el documento WO-02/103.012 (incorporado como referencia en la presente memoria descriptiva). Para identificar anticuerpos de fagos que reconocen la proteína E del WNV, se realizaron experimentos de selección de fagos usando WNV entero (denominado cepa USA99b o cepa 385-99) inactivado por irradiación gamma (50 Gy durante 1 hora), proteína E del WNV expresada de forma recombinante (cepa 382-99) y/o partículas de tipo WNV que expresan la proteína E (cepa 382-99) en su superficie.

La proteína E expresada de forma recombinante se produjo del modo siguiente. Se sintetizaron la secuencia de nucleótidos que codifican para la proteína preM/M y la proteína E de longitud completa del WNV cepa 382-99 (véase SEQ ID NO: 86 para la secuencia de aminoácidos de una proteína de fusión que comprende los dos polipéptidos WNV). Los aminoácidos 1-93 de la SEQ ID NO: 86 constituyen la proteína preM del WNV, los aminoácidos 94-168 de la SEQ ID NO: 86 constituyen la proteína M del WNV, los aminoácidos 169-669 de la SEQ ID NO: 86 constituyen la proteína E del WNV (la proteína E soluble del WNV (ectodominio) constituye los aminoácidos 169-574 de la SEQ ID NO: 86, mientras que la región del tallo y transmembrana de la proteína E del WNV constituye los aminoácidos 575-669 de la SEQ ID NO: 86) La secuencia de nucleótidos sintetizada se clonó en el plásmido pAdapt y el plásmido obtenido se denominó pAdapt.WNV.prM-E (FL).

Para producir una forma secretada soluble de la proteína E se preparó una construcción que carecía de las regiones de separación de transmembrana presentes en los 95 aminoácidos finales en el terminal carboxilo de la proteína E de longitud completa (forma truncada). Para ese fin, la construcción de longitud completa pAdapt.WNV.prM-E (FL) se amplificó por PCR con los cebadores CMV-Spe (SEQ ID NO: 87) y WNV-E-95 REV (SEQ ID NO: 88) y el fragmento obtenido se clonó en el plásmido pAdapt.myc.his para crear el plásmido denominado pAdapt.WNV-95. A continuación, la región que codifica para la proteína preM, la proteína E truncada, la etiqueta Myc y la etiqueta His se amplificaron por PCR con los cebadores clefsmaquWNV (SEQ ID NO: 89) y WNVmychis inverso (SEQ ID NO: 90) y se clonaron en el vector pSyn-C03 que contenía el péptido delantero HAVT20 usando los sitios de restricción EcoRI y SpeI. La construcción de expresión obtenida, pSyn-C03-WNV-E-95, se sometió a transfección en células HEK293T confluentes al 90% usando lipofectamina según las instrucciones de los fabricantes. Las células se cultivaron durante 5 días en medio ultra-CHO libre de suero, a continuación se recogió el medio y se purificó mediante el paso sobre columnas de quelación HisTrap (Amersham Bioscience) precargadas con iones de níquel. La proteína E truncada se eluyó con 5 ml de imidazol 250 mM y se purificó adicionalmente por el paso sobre una columna de filtración de gel G-75 equilibrada con solución salina con tampón de fosfato (PBS). Las fracciones obtenidas se analizaron mediante análisis SDS-PAGE y transferencia Western usando el anticuerpo murino específico de proteína E del WNV 7H2 (Bioreliance, véase Beasley y Barrett 2002). Tres fracciones de 5 ml que contenían una única banda de ~ 45 kDa que era inmunorreactiva con anticuerpo 7H2 se repartieron en partes alícuotas y se almacenaron a -20°C hasta su uso posterior. La concentración de proteínas se determinó mediante DO a 280 nm.

Las partículas de tipo WNV se produjeron del modo siguiente. La construcción pSyn-C03-WNV-E-95 descrita anteriormente y pADNc3,1 (Invitrogen) se digirieron con las endonucleasas de restricción MuniI y XbaI y la construcción pAdapt.WNV.prM-E (FL) descrita anteriormente se digirió con las endonucleasas de restricción ClaI y XbaI. Los fragmentos resultantes se combinaron en una unión de tres puntos para producir la construcción pSyn-H-preM/E FL. Esta construcción contenía la proteína E de longitud completa y expresaba las dos proteínas estructurales del WNV, la proteína M y la E, requeridas para el ensamblaje de un virión con envoltura. La construcción se sometió a transfección en células HEK293T confluentes al 70% usando lipofectamina según las instrucciones de los fabricantes. Las células se sometieron a cultivo durante 3 días en medio ultra-CHO libre de suero, a continuación se recogió el medio, en capas sobre una solución de glicerol al 30% en una proporción 2:1 y

se redujo a granos por centrifugado durante 2 horas a 120.000-g a 4°C. Las partículas de tipo WNV se volvieron a suspender en PBS, se repartieron en partes alícuotas y se almacenaron a -80°C. Las partes alícuotas se analizaron mediante SDS-PAGE y transferencia Western usando el anticuerpo 7H2 murino específico de la proteína E del WNV (Bioreliance).

5

Antes de la inactivación, se purificó el WNV entero mediante reducción a grano a través de una solución de glicerol al 30% según se describe anteriormente para partículas de tipo WNV. Se volvió a suspender el WNV purificado en Tris/HCl 10 mM de pH 7,4 que contenía EDTA 10 mM y NaCl 200 mM, la preparación obtenida se guardó en hielo seco durante la inactivación, se sometió a ensayo en cuanto a su infectividad y se almacenó a -80°C en pequeñas partes alícuotas. Las partes alícuotas se analizaron mediante análisis SDS-PAGE y transferencia Western usando el anticuerpo 7H2 murino específico de la proteína E del WNV (Bioreliance).

10

Se diluyó WNV inactivado entero, partículas de tipo WNV o proteína E soluble expresada de forma recombinante en PBS. Se añadieron 2-3 ml de la preparación a Tubos MaxiSorp™ Nunc-Immuno (Nunc) y se incubó durante toda la noche a 4°C en una rueda giratoria. Se bloqueó una parte alícuota de una biblioteca de fagos (500 µl, aproximadamente 10¹³ ufc, amplificada usando fago cooperador CT (véase documento WO-02/103.012)) en tampón de bloqueo (Protifar al 2% en PBS) durante 1-2 horas a temperatura ambiente. La biblioteca de fagos bloqueada se añadió a los inmunotubos, se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente, y se lavó con tampón de lavado (Tween-20 al 0,1% v/v en PBS) para eliminar los fagos no ligados. Los fagos ligados se eluyeron a partir del antígeno por incubación con 1 ml de glicina-HCl 50 mM de pH 2,2 durante 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, los fagos eluidos se mezclaron con 0,5 ml de Tris-HCl 1 M de pH 7,5 para neutralizar el pH. Esta mezcla se usó para infectar 5 ml de un cultivo de *E. coli* XL1-Blue que se ha cultivado a 37°C a una DO a 600 nm de aproximadamente 0,3. Se permitió que los fagos infectaran las bacterias XL1-Blue durante 30 minutos a 37°C. A continuación, se centrifugó la mezcla durante 10 minutos a 3200-g a temperatura ambiente y los granos bacterianos se volvieron a suspender en 0,5 ml de medio de extracto de levadura 2-triptón (2TY). La suspensión bacteriana obtenida se dividió en dos placas de agar 2TY suplementadas con tetraciclina, ampicilina y glucosa. Después de incubación durante toda la noche de las placas a 37°C, se rasparon las colonias de las placas y se usaron para preparar una biblioteca de fagos enriquecida, esencialmente según se describe en De Kruif y col. (1995a) y en el documento WO-02/103.012. Brevemente, las bacterias raspadas se usaron para inocular medio 2TY que contenía ampicilina, tetraciclina y glucosa y se cultivó a una temperatura de 37°C para una DO a 600 nm de ~ 0,3. Se añadieron fagos CT cooperadores y se dejó que infectaran las bacterias después de lo cual se cambió el medio a 2TY que contenía ampicilina, tetraciclina y kanamicina. Se prosiguió con la incubación durante toda la noche a 30°C. Al día siguiente, se retiraron las bacterias del medio 2TY mediante centrifugado después de lo cual se precipitaron los fagos en el medio usando polietilenglicol (PEG) 6000/NaCl. Finalmente, los fagos se disolvieron en 2 ml de PBS con albúmina de suero bovino al 1% (BSA), se esterilizaron con filtro y se usaron para la siguiente tanda de selección.

30

Normalmente, se realizaron dos tandas de selecciones antes de aislamiento de anticuerpos de fagos individuales. Después de la segunda tanda de selección, se usaron colonias individuales de *E. coli* para preparar anticuerpos de fagos monoclonales. Esencialmente, se cultivaron colonias individuales en fase logarítmica en formato de placas de 96 pocillos y se infectaron con fagos cooperadores CT después de lo cual se dejó proseguir la producción de anticuerpos de fagos durante toda la noche. Los anticuerpos de fagos producidos se precipitaron con PEG/NaCl y se esterilizaron con filtro y se sometieron a ensayo en ELISA en cuanto a unión a partículas de tipo WNV purificadas según se describe anteriormente.

45

Ejemplo 3

Validación de los anticuerpos de fagos de cadena única específicos del WNV

Los anticuerpos de fagos de cadena única seleccionados que se obtuvieron en los cribados selectivos descritos anteriormente se validaron en ELISA en cuanto a su especificidad, es decir, su unión a la proteína E del WNV, el WNV entero inactivado y partículas de tipo WNV, todos purificados según se describe anteriormente. Además, los anticuerpos de fagos de cadena única se sometieron también a ensayo en cuanto a unión a FBS al 5%. Para este fin, el WNV inactivado, la proteína E del WNV, las partículas de tipo WNV o la preparación de FBS al 5% se recubrieron en placas ELISA Maxisorp™. Además, el virus de la rabia inactivado entero se recubrió en las placas como control. Después del recubrimiento, las placas se bloquearon en PBS que contenía Protifar al 1% durante 1 hora a temperatura ambiente. Los anticuerpos de fagos de cadena única seleccionados se incubaron durante 15 minutos en un volumen igual de PBS que contenía Protifar al 1% para obtener anticuerpos de fagos bloqueados. Las

50

55

placas se vaciaron, y se añadieron los anticuerpos bloqueados de fagos de cadena única a los pocillos. Se permitió que prosiguiera la incubación durante hora, se lavaron las placas en PBS que contenía Tween-20 al 0,1% v/v y se detectaron anticuerpos de fagos unidos (usando medida de DO a 492 nm) usando un anticuerpo anti-M13 conjugado a peroxidasa. Como control, el procedimiento se realizó simultáneamente sin anticuerpo de fago de cadena única, con un anticuerpo de fago de cadena única de control negativo dirigido contra la glicoproteína del virus de la rabia (anticuerpo denominado SC02-447), con un anticuerpo de fago de cadena única de control negativo dirigido contra SARS-CoV (anticuerpo denominado SC03-014) y un anticuerpo de fago de cadena única de control positivo dirigido contra el virus de la rabia. Según se muestra en la Tabla 7, los anticuerpos de fagos seleccionados denominados SC04-271, SC04-274, SC04-283, SC04-289, SC04-299, SC04-311, SC04-325, SC04-353, SC04-361 y SC04-374 mostraron unión significativa al WNV entero inactivado inmovilizado (véase Tabla 7) y partículas de tipo WNV (datos no mostrados). Además, para SC04-325, SC04-353, SC04-361 y SC04-374 no se observó unión al virus de la rabia. Cuando se realizó ELISA con proteína E del WNV soluble purificada expresada de forma recombinante preparada según se describe anteriormente, todos los anticuerpos de fagos de cadena única se unieron con la excepción de SC04-283, SC04-299, SC04-353 y SC04-361, lo que sugiere que se unen a una región no presente en la proteína E soluble truncada, se unen a una proteína no relacionada en la superficie del virión, no se unen a la forma monomérica de la proteína E o no se unen debido al formato del anticuerpo de fago.

Ejemplo 4

20 Caracterización de los scFv específicos del WNV

A partir de los clones de anticuerpos de fagos de cadena única (scFv) específicos seleccionados se obtuvo ADN de plásmido y se determinaron secuencias de nucleótidos según técnicas estándar. Las secuencias de nucleótidos de los scFv (incluyendo sitios de restricción para clonación) denominados SC04-271, SC04-274, SC04-283, SC04-289, SC04-299, SC04-311, SC04-325, SC04-353, SC04-361 y SC04-374 se muestran en las SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77 y SEQ ID NO: 79, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos de los scFv denominados SC04-271, SC04-274, SC04-283, SC04-289, SC04-299, SC04-311, SC04-325, SC04-353, SC04-361 y SC04-374 se muestran en SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78 y SEQ ID NO: 80, respectivamente.

En la Tabla 8 se representa la identidad de los genes VH y VL (véase Tomlinson IM, Williams SC, Ignatovitch O, Corbett SJ, Winter G. V-BASE Sequence Directory. Cambridge United Kingdom: MRC Centre for Protein Engineering (1997)) y las secuencias CDR3 de cadena pesada de los scFv de unión específica al WNV. La Tabla 9 muestra las otras regiones CDR de los scFv específicos del WNV.

Ejemplo 5

40 Construcción de moléculas de inmunoglobulina totalmente humanas (anticuerpos anti-WNV monoclonales humanos) de los FV de cadena única anti-WNV seleccionados

Las regiones variables de cadena pesada y ligera de los scFv denominados SC04-271, SC04-274, SC04-283, SC04-299, SC04-311, SC04-325 y SC04-374 se amplificaron por PCR usando oligonucleótidos para añadir sitios de restricción y/o secuencias para expresión en los vectores de expresión IgG pSyn-C18-HC γ 1 (véase SEQ ID NO: 91) pSyn-C05-C κ (véase SEQ ID NO: 92) y pSyn-C04-C λ (véase SEQ ID NO: 93). Las regiones variables de cadena pesada de los scFv denominados SC04-271, SC04-274, SC04-283, SC04-299, SC04-311, SC04-325 y SC04-374 se clonaron en el vector pSyn-C18-HC γ 1; las regiones variables de cadena ligera de los scFv denominados SC04-274, SC04-283 y SC04-325 se clonaron en el vector pSyn-C05-C κ ; las regiones variables de cadena ligera de los scFv denominados SC04-271, SC04-299, SC04-311 y SC04-374 se clonaron en el vector pSyn-C04-C λ . Los genes kappa VL se amplificaron primero usando los siguientes conjuntos de oligonucleótidos; SC04-274, 5K-G (SEQ ID NO: 94) y sy3K-F (SEQ ID NO: 95); SC04-283, 5K-B (SEQ ID NO: 96) y sy3K-F (SEQ ID NO: 95); SC04-325, 5K-J (SEQ ID NO: 97) y sy3K-F (SEQ ID NO: 95) y los productos de PCR clonados en el vector pSyn-C05-C κ . Los genes lambda VL se amplificaron primero usando los siguientes conjuntos de oligonucleótidos; SC04-271, 5L-B (SEQ ID NO: 98) y sy3L-E (SEQ ID NO: 99); SC04-299, 5L-G (SEQ ID NO: 100) y sy3L-Cmod (SEQ ID NO: 101); SC04-311, 5L-C (SEQ ID NO: 102) y sy3L-Cmod (SEQ ID NO: 101); SC04-374, 5L-C (SEQ ID NO: 102) y sy3L-Cmod (SEQ ID NO: 101) y los productos de PCR clonados en el vector pSyn-C04-C λ . Las secuencias de nucleótidos para todas las construcciones se verificaron según técnicas estándar conocidas por el experto en la materia. Los genes VH se amplificaron primero usando los siguientes conjuntos de oligonucleótidos: SC04-271, 5H-H (SEQ ID NO: 103) y sy3H-A (SEQ ID NO: 104); SC04-274, 5H-H (SEQ ID NO: 103) y sy3H-C (SEQ ID NO: 105); SC04-283, 5H-H (SEQ

ID NO: 103) y sy3H-A (SEQ ID NO: 104); SC04-299, 5H-C (SEQ ID NO: 106) y sy3H-C (SEQ ID NO: 105); SC04-311, 5H-C (SEQ ID NO: 106) y sy3H-A (SEQ ID NO: 104); SC04-325, 5H-A (SEQ ID NO: 107) y sy3H-A (SEQ ID NO: 104); SC04-374; First 5H-N (SEQ ID NO: 108) y sy3HD (SEQ ID NO: 109). Posteriormente, los productos de PCR se clonaron en el vector pSyn-C18-HC γ 1 y las secuencias de nucleótidos se verificaron según técnicas estándar conocidas por el experto en la materia.

Las regiones variables de cadena pesada y ligera de los scFv denominadas SC04-289, SC04-353 y SC04-361 se clonaron directamente por digestión de restricción para expresión en los vectores de expresión de IgG plg-C911-HC γ 1 (véase SEQ ID NO: 110) y plg-C909-Ckappa (véase SEQ ID NO: 111). Las regiones variables de cadena pesada de los scFv denominados SC04-289, SC04-353 y SC04-361 se clonaron en el vector plg-C911-HC γ 1 por digestión de restricción usando las enzimas Sfil y XhoI y la región variable de cadena ligera del scFv denominado SC04-289, SC04-353 y SC04-361 se clonaron en el vector plg-C909-Ckappa por digestión de restricción usando las enzimas Sall y NotI. Posteriormente se verificaron las secuencias de nucleótidos según técnicas estándar conocidas por el experto en la materia.

Las construcciones de expresión resultantes pgG104-271C18, pgG104-274C18, pgG104-283C18, pgG104-289C911, pgG104-299C18, pgG104-311C18, pgG104-32SC18, pgG104-353C911, pgG104-361C911 y pgG104-374C18 que codifican para las cadenas pesadas de IgG1 humanas anti-WNV y pgG104-271C04, pgG104-274C05, pgG104-283C05, pgG104-289C909, pgG104-299C04, pgG104-311C04, pgG104-32SC05, pgG104-353C909, pgG104-361C909 y pgG104-374C04 que codifican para las cadenas ligeras de IgG1 humanas anti-WNV se expresaron de forma transitoria en combinación en células 293T y se obtuvieron sobrenadantes que contienen anticuerpos IgG1 humanos. Las secuencias de nucleótidos de las cadenas pesadas de los anticuerpos denominados CR4271, CR4274, CR4283, CR4289, CR4299, CR4311, CR4325, CDR4353, CR4361 y CR4374 se muestran en las SEQ ID NO: 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128 y 130, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesadas de los anticuerpos denominados CR4271, CR4274, CR4283, CR4289, CR4299, CR4311, CR4325, CR4353, CR4361 y CR4374 se muestran en las SEQ ID NO: 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129 y 131, respectivamente.

Las secuencias de nucleótidos de la cadena ligera de anticuerpos CR4271, CR4274, CR4283, CR4289, CR4299, CR4311, CR4325, CR4353, CR4361 y CR4374 se muestran en las SEQ ID NO: 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148 y 150, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos de la cadena ligera de anticuerpos CR4271, CR4274, CR4283, CR4289, CR4299, CR4311, CR4325, CR4353, CR4361 y CR4374 se muestran en las SEQ ID NO: 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149 y 151, respectivamente. Un experto en la materia puede determinar las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras de los anticuerpos anteriores de acuerdo con Kabat y col. (1991) según se describe en Secuencias de Proteínas de Interés Inmunológico. Los anticuerpos IgG1 anti-WNV IgG1 humanos se validaron en cuanto a su capacidad para unirse al WNV irradiado en ELISA esencialmente según se describe para los scFv (véase Tabla 10). Se sometieron a ensayo tres diluciones de los anticuerpos respectivos en tampón de bloqueo. El control positivo fue el anticuerpo 7H2 anti-WNV murino y el control negativo fue el anticuerpo del virus antirrábico.

Alternativamente, se produjeron lotes de más de 1 mg de cada anticuerpo y se purificaron usando procedimientos estándar. A continuación se valoraron los anticuerpos en una concentración fija del virus del Nilo occidental irradiado y se sometieron a ensayo en ELISA según se describe anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 11. Como control negativo se usó un anticuerpo del virus antirrábico. Todos los anticuerpos mostraron unión al virus de una manera dependiente de la dosis.

Además, CR4374 se convirtió en un formato IgM totalmente humano eliminando la región Fc gamma de la construcción pgG104-374C18 por digestión de restricción con las endonucleasas NheI y XbaI. El vector pCR-IgM (SEQ ID NO: 216) que contiene una región Fc mu se digirió con las mismas enzimas de restricción y la región Fc mu obtenida se ligó en el vector pgG104-374C18 y se fusionó en marco con el gen de cadena pesada variable obtenido de SC04-374 para preparar el vector pgM104-374C899. Esta construcción se expresó transitoriamente en combinación con la construcción de cadena ligera pgG104-374C04 (véase más arriba) en células 293T y se obtuvieron sobrenadantes que contienen anticuerpos IgM humanos. La secuencia de nucleótidos del vector pgM104-374C899 se muestra en la SEQ ID NO: 217. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo denominado CRM4374 se muestra en la SEQ ID NO: 218. El anticuerpo IgM se purificó a partir del sobrenadante añadiendo sulfato de amonio a una concentración final de 2,4 M e incubando la mezcla durante toda la noche en hielo, mientras se agitaba. El precipitado IgM se recuperó por centrifugado a 10.395xg durante 30 minutos. Los granos volvieron a ponerse en suspensión PBS y se purificaron adicionalmente por filtración de gel. Se cargó una columna de calidad de preparación HiLoad 26/60 Superdex 200 (GE healthcare) equilibrada con PBS con la IgM

resuspendida y se recogieron las fracciones a partir de la columna, mientras se lavaba a una velocidad de flujo constante con PBS. Se recogió el primer gran pico de elución, que contenía la IgM purificada. La actividad de unión del anticuerpo se confirmó por valoración en partículas semejantes al virus del Nilo occidental (VLP) (véase fig. 5).

5 **Ejemplo 6**

Neutralización in vitro de WNV por scFv e IgG específicos del WNV (ensayo de neutralización de virus)

Con el fin de determinar si los scFv seleccionados son capaces de bloquear la infección por WNV, se realizan ensayos de neutralización de virus (ENV) *in vitro*. Los ENV se realizan en células Vero (ATCC CCL 81). La cepa del WNV 385-99 que se usa en el ensayo se diluye a una valoración de 4×10^3 DICT₅₀/ml (dosis infectiva del cultivo tisular al 50% por ml), con la valoración calculada según el procedimiento de Spearman y Kaerber. Las preparaciones de scFv se diluyen en serie 2 veces en PBS a partir de 1:2 (1:2 - 1:1024). Se mezclan 25 µl de la dilución de scFv respectiva con 25 µl de suspensión de virus (100 DICT₅₀/25 µl) y se incuba durante una hora a 15 37°C. A continuación se pipetea la suspensión dos veces por triplicado en placas de 96 pocillos. A continuación, se vuelven a suspender 50 µl de una suspensión recién tripsinizada y homogénea de células Vero (división 1:3 de la monocapa de células confluentes de un matraz T75) en DMEM con suero de ternera fetal al 10% v/v y se añaden antibióticos. Las células inoculadas se cultivan durante 3-4 días a 37°C y se observan diariamente para ver el desarrollo de efecto citopático (ECP). El ECP se compara con el control positivo (células inoculadas de WNV) y 20 controles negativos (células inoculadas simuladas o células incubadas sólo con scFv). La ausencia completa de ECP en un cultivo celular individual se define como protección (= 100% de reducción de la valoración). La dilución de suero que da protección en el 50% de los pocillos (es decir, tres de cada seis pocillos) se define como la valoración de anticuerpos de neutralización del 50%. El anticuerpo de neutralización 7H2 murino (Bioreliance) se usa como un control positivo en el ensayo. Una valoración de neutralización del 50% de $\leq 1:4$ (lo que significa que el anticuerpo 25 se diluye 4 veces o más) se contempla como evidencia específica de actividad de neutralización del scFv frente al WNV.

Alternativamente, se realizaron ensayos de neutralización de virus (ENV) *in vitro* con el fin de determinar si las IgG anti-WNV eran capaces de bloquear la infección por WNV. Los ENV se realizaron esencialmente según se describe 30 para los scFv, con la salvedad de que la dilución de suero que da protección en el 66% de los pocillos (es decir, dos de cada tres pocillos) se definió como la valoración de anticuerpos de neutralización del 66% y una valoración de neutralización del 66% de $\leq 1:2$ se contempló como evidencia específica de actividad de neutralización de la IgG frente al WNV.

35 Los sobrenadantes que contienen los anticuerpos anti-WNV humanos denominados CR4271, CR4274, CR4283, CR4289, CR4299, CR4311, CR4325, CR4353, CR4361 y CR374 se expresaron según se describe en el Ejemplo 5 y se sometieron a los ENV descritos anteriormente. Todos los anticuerpos tenían una valoración de neutralización $\leq 1:2$. La potencia de los anticuerpos (en µg/ml) se suministra en la Tabla 12. Los anticuerpos de neutralización reconocieron proteína E del WNV por análisis de transferencia Western o inmunoprecipitación de una preparación 40 de WNV inactivada (datos no mostrados).

Ejemplo 7

ELISA de competición de proteína E del WNV con scFv

45 Para identificar anticuerpos que se unen a epítomos no solapados y no en competición, se realiza una ELISA de competición de proteína E del WNV. Las placas Nunc-Inmuno™ Maxisorp F96 (Nunc) se recubren durante toda la noche a 4°C con una dilución 1:100 de proteína E de WNV purificada (100 µg/ml) en PBS (50 µl). La proteína no recubierta se lava antes de bloquear los pocillos con 100 µl de PBS que contiene Protifar al 1% durante 1 hora a 50 temperatura ambiente. Posteriormente, se desecha la solución de bloqueo y se añaden 50 µl de los scFv anti-WNV no purificados en PBS que contiene Protifar al 1% (diluida 2x). Los pocillos se lavan cinco veces con 100 µl de PBS que contiene Tween-20 al 0,05%. A continuación, se añaden 50 µl de IgG monoclonales murinos competidores anti-WNV biotinilados, 7H2 o 6B6C-1, a cada pocillo, se incuba durante 5 minutos a temperatura ambiente, y los pocillos se lavan cinco veces con 100 µl de PBS que contiene Tween-20 al 0,05%. Para detectar la unión de 7H2 o 6B6C-1, 55 se añaden 50 µl de una dilución 1:2.000 de estreptavidina-anticuerpo HRP (Becton Dickinson) a los pocillos y se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente. Los pocillos se lavan de nuevo como antes y se desarrolla adicionalmente ELISA por adición de 100 µl de reactivo OPD (Sigma). La reacción se interrumpe añadiendo 50 µl de H₂SO₄ 1M antes de medir la DO a 492 nm.

Alternativamente, para investigar si los anticuerpos son capaces de unirse a epítomos no en superposición y no competidores, se realizó la siguiente ELISA de competición. Se recubrieron placas Nunc-Inmuno™ Maxisorp F96 (Nunc) durante toda la noche a 4°C con una dilución 1:1.000 con las IgG monoclonales anti-WNV murinas 7H2 (véase Beasley y Barrett 2002) o 6B6C-1 (véase Roehrig y col. 1983, Blitvich y col. 2003 y Roehrig y col. 2001). El anticuerpo no recubierto se lavó antes de que se bloquearan los pocillos con 100 µl de PBS que contenía Protifar al 1% durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se desechó la solución de bloqueo y se añadieron 100 µl de proteína E del WNV recombinante purificada en PBS que contenía Protifar al 1% (diluido 2x) y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se lavaron los pocillos tres veces con 100 µl de PBS que contenía Tween-20 al 0,05%. A continuación, se añadieron 100 µl de scFv anti-WNV a los pocillos y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron a continuación cinco veces con 100 µl de PBS que contenía Tween-20 al 0,05%. Para detectar la unión de scFv, se añadieron 100 µl de una dilución 1:4.000 de anticuerpo anti-VSV-HRP (Boehringer Mannheim) a los pocillos y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron de nuevo como antes y se desarrolló adicionalmente ELISA añadiendo 100 µl de reactivo OPD (Sigma). La reacción se detuvo añadiendo 50 µl de H₂SO₄ 1 M antes de medir la DO a 492 nm. Los resultados del ensayo se muestran en la fig. 1 para los scFv SC04-283, SC04-289, SC04-299, SC04-311, SC04-325 y SC04-374. Cuando se capturó proteína E del WNV con el anticuerpo 7H2, cuyo epítomo de unión se ha cartografiado en el dominio III, los scFv SC04-299 y SC04-374 se bloquearon para la unión, mientras SC04-289, SC04-311 y SC04-325 pudieron unirse. En cambio, cuando se usó para captura el anticuerpo 6B6C-1, cuyo epítomo de unión se ha cartografiado en el dominio II, SC04-299 y SC04-374 pudieron unirse a la proteína E del WNV recombinante, pero SC04-289, SC04-311 y SC04-325 se bloquearon en cuanto a unión. Estos datos indican que SC04-299 y SC04-374 se unen a un epítomo en el dominio III de la proteína E del WNV y SC04-289, SC04-311 y SC04-325 se unen a un epítomo en el dominio II de la proteína E del WNV. SC04-283 no fue bloqueado por ningún anticuerpo, lo que sugiere que podría reconocer un epítomo fuera de las regiones de unión de 7H2 y 6B6C-1. Se observaron resultados similares a los anteriores para los anticuerpos monoclonales denominados 4G2 y 3A3 que reconocen un epítomo en el dominio II y III, respectivamente. Se ha sugerido que el dominio III es el posible sitio de unión receptor responsable de fijación celular, mientras que se ha sugerido que el dominio II de la proteína E del WNV contiene el péptido de fusión necesario para entrada vírica en el citoplasma de la célula infectada. Los scFv SC04-271 y SC04-274 no se unen a proteína E del WNV recombinante ya sea cubierta directamente o cubierta por medio de cualquiera de los dos anticuerpos murinos (datos no mostrados). El control negativo SC04-098 tampoco se unió a la proteína E del WNV recombinante recubierto por medio de cualquiera de los dos anticuerpos murinos.

Ejemplo 8

35 *Protección in vivo por anticuerpos monoclonales anti-WNV de infección por WNV letal en un modelo de provocación murino*

Se adaptó un modelo de provocación murino a partir de la literatura especializada (véase Ben-Nathan y col. 2003; Beasley y col. 2002; Wang y col. 2001). En Ben-Nathan y col. (2003) se usaron ratones BALB/c de 4 semanas de vida y se inoculó a los animales intraperitonealmente (i.p.) 20 veces la dosis vírica con el resultado de una supervivencia del 50% (DL₅₀) de la cepa de WNV ISR52 (DL₅₀ era equivalente a 5 ufp). Con esta dosificación los ratones sucumbieron a la infección 6-7 días después de la inoculación y alcanzaron una mortalidad del 100% después de 11 días. En otro estudio, la cepa de WNV USA99 (usada en los experimentos descritos en la presente memoria descriptiva) mostró tener una DL₅₀ de 0,5 ufp. Este valor es 10 veces menor que la DL₅₀ de ISR52, lo que puede indicar un mayor grado de neuroinvasividad para esta cepa vírica o diferencias asociadas con la cepa del ratón usada (véase Beasley y col. 2002).

Para determinar la DL₅₀ i.p. de USA99 en ratones BALB/c de 4 semanas, a los animales (5 por grupo) se les inyectó USA99 a DICT₅₀ (dosis infecciosa de cultivo tisular) de 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, el 50% en dos experimentos separados. La DL₅₀ calculada a partir del primer experimento fue de 5,75 DICT₅₀ y del segundo experimento 13,25 DICT₅₀. Para el cálculo de la dosis vírica en experimentos adicionales se calculó la media de los dos experimentos, es decir, 9,5 DICT₅₀, mediante análisis de regresión probit.

Se sometió a ensayo la capacidad protectora de los anticuerpos de neutralización *in vitro* CR4271, CR4274, CR4283, CR4289, CR4299, CR4311, CR4325, CR4353, CR4361 y CR4374 en el modelo *in vivo*. Se inyectaron anticuerpos purificados i.p. en ratones BALB/c de 4 semanas (5 animales por grupo) a una concentración de 15 mg/kg. Después de 24 horas se inyectó la cepa de WNV USA99 i.p. a una dosis de 20 veces la DL₅₀ calculada. Se observó a los animales en busca de signos de enfermedad durante 21 días y fueron sacrificados cuando fueron

evidentes los síntomas de encefalitis. En el modelo, los animales no protegidos sucumbieron generalmente a la infección entre el día 8 y el día 10.

La Tabla 13 muestra que un anticuerpo, CR4374, es protector al 100% *in vivo* y un anticuerpo adicional CR4353 es protector al 75% a la dosis de 15 mg/kg. El anticuerpo de control positivo 7H2 (un anticuerpo monoclonal murino anti-WNV) fue totalmente protector y el anticuerpo de control negativo (que se une a un antígeno irrelevante) no mostró protección en el experimento.

Para establecer una relación de protección de dosis, los anticuerpos protectores CR4353 y CR4374 se valoraron en el modelo de ratón usando dosis de 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003 y 0,001 mg/kg. Se incluyó un anticuerpo de control negativo que se une a un antígeno irrelevante como control a una dosis de 10 mg/kg.

Según se muestra en la fig. 2, el anticuerpo CR4374 es protector al 100% a una dosis de 0,3 mg/kg. Las dosis de 10, 3 y 1 mg/kg también fueron protectoras al 100% (datos no mostrados). La fig. 2 muestra también que existe una correlación directa entre dosis y capacidad protectora. La dosis protectora al 50% calculada mediante análisis de regresión probit es 0,013 mg/kg.

La fig. 3 muestra que el anticuerpo CR4353 es protector al 100% a una dosis de 10 mg/kg. Por otra parte, la fig. 3 muestra que existe una correlación directa entre dosis y capacidad protectora. La dosis protectora al 50% calculada mediante análisis de regresión probit es 0,357 mg/kg.

Los datos de valoración de los anticuerpos se compararon mediante análisis de regresión probit. Los valores para la Prueba de Calidad del Ajuste de Pearson ($\chi^2 = 10,38$, GL = 30, $p = 1,00$) mostró el modelo era válido y los resultados de la Prueba de Paralelismo ($\chi^2 = 3,47$, GL = 3, $p = 0,324$) significaban que las curvas podían compararse con fiabilidad. Los valores para la dosis protectora al 50% y la dosis protectora al 95% se resumen en la Tabla 14.

Ejemplo 9

30 *Análisis de afinidad usando Biacore*

Se realizaron estudios de afinidad usando análisis de resonancia de plasmones superficiales con un sistema analítico BIAcore3000TM a 25°C, usando HBS-EP (Biacore AB, Suecia) como tampón de migración a una velocidad de flujo de 30 $\mu\text{l}/\text{min}$. Se inmovilizó IgG CR4283 en un chip sensor de canal de 4 flujos (Fc) CM5 de calidad de investigación (Biacore AB, Suecia) usando acoplamiento de aminas. A continuación se capturó una cantidad constante de virus del Nilo occidental inactivado y purificado en el chip a través de la CR4283 inmovilizada, seguido de inyección de una cantidad variable del anticuerpo de interés para analizar la interacción de unión entre este anticuerpo y el virus capturado. Se realizó la regeneración usando NaOH 15, 20, 30 ó 40 mM al final de cada medida para eliminar el anticuerpo unido, así como el virus capturado, mientras se deja el CR4283 inmovilizado en el chip.

Para estudios de clasificación de afinidades, se inyectaron 60 μl de virus del Nilo occidental purificado, seguido por inyección de 40 μl de anticuerpo 1.000 nM. A continuación se aplicó tampón de migración durante 770 segundos, seguido por regeneración del chip CM5 con 5 μl de NaOH 30 ó 40 mM. Se registraron las señales de resonancia expresadas como unidades de resonancia (UR) en función del tiempo para cada anticuerpo. Se determinó la respuesta después de la fase de asociación, así como la respuesta después de 370 segundos de disociación. A continuación se representó la respuesta de disociación expresada como porcentaje de la respuesta de asociación con respecto a la respuesta de asociación (véase fig. 4). Los anticuerpos CR4368 y CR4375 tienen la misma CDR3 de cadena pesada que CR4374, pero difieren en otras partes de las secuencias. Se incluyeron anticuerpos de ratón monoclonales 7H2, 3A3, 5H10 (todos de BioReliance) y 6B6C-1 (Chemicon) para comparación. Los anticuerpos con una afinidad relativamente alta están situados en el ángulo superior derecho de la representación, lo que indica buena asociación combinada con disociación lenta.

Se determinaron las constantes de afinidad para CR4283, CR4353, CR4374 y anticuerpo de ratón 7H2. Después de la captura de 22, 23 ó 60 μl de virus del Nilo occidental, se inyectaron 40 μl de anticuerpo, seguido por una fase de disociación de 770 segundos, y regeneración usando 5 μl de NaOH 15, 20 ó 30 mM. Se midieron doce concentraciones en diluciones dobles de 1.000 nM a 0,39 nM para cada anticuerpo. Se ajustaron los datos resultantes usando un modelo de analito bivalente y se calculó la constante de disociación KD. Los valores promedio de KD a partir de experimentos duplicados fueron $0,8 \pm 0,6$ nm para CR4283, $6,5 \pm 0,4$ nm para CR4353, 56 ± 4 nm para CR4374 y $0,32 \pm 0,06$ nm para 7H2.

Ejemplo 10*Potencia de neutralización in vitro por prueba de neutralización de reducción de placas (PNRP)*

5 Para investigar adicionalmente la actividad de neutralización de los anticuerpos anti-WNV de la invención se desarrolló una PNRP. Brevemente, se tripsinizaron células Vero-E6 y se contaron. Se añadieron $2,5 \times 10^5$ células a cada pocillo de una placa de 12 pocillos y se incubó durante toda la noche a 37°C en una incubadora de CO₂ humidificada. Se realizaron diluciones en serie (10 veces) de un stock valorado de virus del Nilo occidental USA99b
 10 en medio completo. Se incubaron volúmenes iguales (250 µl) de mezclas de virus (100 ufp) y diluciones en serie de anticuerpos IgG1 purificados en duplicado a 37°C durante 1 hora. Las diluciones de virus y anticuerpos se realizaron en medio DMEM. A continuación se añadió la mezcla (400 µl) a las placas de 12 pocillos que contenían monocapas de células Vero después de una minuciosa aspiración del medio durante toda la noche. Después de haber incubado las placas a 37°C durante 1 hora, se añadieron 1,5 ml de cubierta de medio de carboximetilcelulosa CMC con FBS al
 15 10% (v/v) (CMC:medio completo) por pocillo y se colocaron las placas en una incubadora de CO₂ humidificada durante 3 días a 37°C. Un día antes de la tinción se retiró el CMC:medio completo de los pocillos y se sustituyó por una mezcla de CMC:PBS (1:1; v/v) que contenía 8,25 mg/ml de rojo neutro (2 ml de rojo neutro a 3,3 g/l en 80 ml de CMC:PBS). Se incubaron las placas 1 día después a 37°C en una incubadora de CO₂ humidificada, después de lo cual se cuantificó el número de placas visibles.

20 Para analizar los datos de potencia de los anticuerpos de la PNRP se usó un modelo de regresión binaria conocido como análisis probit. El análisis probit es válido, si puede suponerse que la probabilidad de neutralizar WNV *in vitro* sigue una distribución normal en cuanto a la cantidad de anticuerpos usada. La suposición de normalidad se sostiene con la máxima probabilidad en una escala logarítmica, de ahí que la neutralización de virus se modelizara
 25 en función del logaritmo de la cantidad de anticuerpos administrada. Los anticuerpos se compararon directamente en el modelo de regresión, con nivel de significación alfa establecido en 0,05. Se estimaron las concentraciones de anticuerpos que produjeron neutralización al 50% y el 90% a partir del modelo, junto con intervalos de confianza del 95%. En la Tabla 15 se ofrece un resumen del análisis final del panel. Teniendo en cuenta los valores PNRP50 y PNRP90, CR4374 es el anticuerpo de neutralización más potente. CR4353 tiene un valor de PNRP50 menor, pero
 30 su valor PNRP90 es alto debido al hecho de que conserva la actividad de neutralización a concentraciones muy bajas, pero no es capaz de neutralizar completamente el virus incluso a concentraciones muy altas. Lo anterior puede relacionarse con diferencias en los mecanismos de acción de los dos anticuerpos. Sin embargo, según se muestra anteriormente, CR4374 es más protector que CR4353 en el modelo de provocación murino. Para CR4271, CR4274 y CR4283 no pudieron darse valores para PNRP50, debido a la baja potencia y para CR4368 y CR4361 no
 35 pudieron darse valores para PNRP90, debido al alto grado de incertidumbre debido de nuevo a baja potencia. Al convertir CR4374 en formato IgM (CRM4374) la potencia *in vitro* aumentó espectacularmente (véanse Tablas 15 y 18).

Ejemplo 11

40 *Medida de la amplitud de la actividad de neutralización con respecto a diferentes cepas del virus del Nilo occidental y flavivirus por prueba de neutralización de reducción de placas (PNRP)*

Usando el ensayo descrito anteriormente, el anticuerpo IgG1 anti-WNV CR4374, que fue protector en el modelo de
 45 provocación murino, se sometió a ensayo en cuanto a su potencia de neutralización con respecto a diferentes cepas de virus del Nilo occidental (véase Tabla 16 para la descripción de las cepas de WNV sometidas a ensayo) y otros flavivirus que incluyen virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis de St. Louis y virus del dengue 2 y 4. CR4374 no tuvo actividad de neutralización significativa con respecto a cualquiera de los otros flavivirus (datos no mostrados). Sin embargo, CR4374 neutralizó todas las cepas del WNV del linaje I y el linaje
 50 II sometidas a ensayo con igual potencia con la excepción de TUN97 que fue neutralizado significativamente mejor todavía que USA99b, la cepa original usada para selección (véase Tabla 17).

Ejemplo 12

55 *Análisis de maduración de la afinidad de CR4374 y de la afinidad y la potencia de neutralización usando Biacore y prueba de neutralización de reducción de placas, respectivamente*

La maduración de la afinidad de CR4374 se realizó del modo siguiente. Se clonó la región variable de cadena pesada de SC04-374 en la (sub)biblioteca de regiones variables de cadena ligera según el mismo procedimiento tal

- como se describe en el Ejemplo 1 para clonación del repertorio de cadena pesada en la (sub)biblioteca. Se realizaron selecciones de expresión de fagos usando la biblioteca construida, esencialmente según se describe en el Ejemplo 2, seguido por detección selectiva y análisis de clones seleccionados, esencialmente según se describe en los Ejemplos 3 y 4. Las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos de los scFv seleccionados SC05-074, SC05-080, SC05-085 y SC05-088, así como las secuencias de aminoácidos de sus regiones CDR, se muestran en las Tablas 18 y 19, respectivamente. Se generaron moléculas de inmunoglobulinas totalmente humanas de clones aislados esencialmente según se describe en el Ejemplo 5, usando vector plg-C910-Clambda (SEQ ID NO: 219) en lugar de plg-C909-Ckappa para clonación de las cadenas ligeras. Las secuencias de nucleótidos de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas con maduración de la afinidad denominadas CR5074, CR5080, CR5085 y CR5088 se muestran en las SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 224 y SEQ ID NO: 226. Las secuencias de aminoácidos de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas con maduración de la afinidad denominadas CR5074, CR5080, CR5085 y CR5088 se muestran en las SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 225 y SEQ ID NO: 227. Un experto en la materia puede determinar la región variable de las cadenas ligeras de los anticuerpos anteriores según Kabat y col. (1991) tal como se describe en Secuencias de Proteínas de Interés Inmunológico. Los estudios de clasificación de afinidades con estas inmunoglobulinas con maduración de la afinidad se realizaron usando análisis de resonancia de plasmones superficiales esencialmente según se describe en el Ejemplo 9. Se representó la respuesta de disociación expresada como porcentaje de la respuesta de asociación con respecto a la respuesta de asociación (véase fig. 6). Según se muestra en la fig. 6, la afinidad de todos los anticuerpos mutados (CR5081) menos uno había mejorado claramente. También se determinaron las constantes de afinidad para las inmunoglobulinas mutadas CR5074, CR5080, CR5085 y CR5088 esencialmente según se describe en el Ejemplo 9. Los valores promedio de KD a partir de experimentos duplicados fueron $3,9 \pm 0,5$ nm para CR5074, $2,7 \pm 0,1$ nm para CR5080, $3,7 \pm 0,7$ nm para CR5085 y $1,7 \pm 0,1$ nm para CR5088. Estos valores de KD están todos en un orden de magnitud mayor en comparación con CR4374.
- Además de la afinidad, se midió por PNRP la potencia de neutralización de las inmunoglobulinas mutadas con respecto a la cepa USA99b del virus del Nilo occidental. A partir de la Tabla 20 puede deducirse que los valores PNRP50 y PNRP90 de todas las inmunoglobulinas con maduración de la afinidad están en un orden de magnitud mayor en comparación con CR4374. Este resultado concuerda con los datos de afinidad.

Tabla 1: Cebadores de región variable de cadena lambda humana (sentido).

Nombre de cebador	Secuencia de nucleótidos del cebador	SEQ ID NO:
HuVλ1A	5'-CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACC-3'	SEQ ID NO: 152
HuVλ1B	5'-CAGTCTGTGYTGACGCAGCCGCC-3'	SEQ ID NO: 153
HuVλ1C	5'-CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCC-3'	SEQ ID NO: 154
HuVλ2	5'-CARTCTGCCCTGACTCAGCCT-3'	SEQ ID NO: 155
HuVλ3A	5'-TCCTATGWGCTGACTCAGCCACC-3'	SEQ ID NO: 156
HuVλ3B	5'-TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCC-3'	SEQ ID NO: 157
HuVλ4	5'-CACGTTATACTGACTCAACCGCC-3'	SEQ ID NO: 158
HuVλ5	5'-CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTC-3'	SEQ ID NO: 159
HuVλ6	5'-AATTTTATGCTGACTCAGCCCA-3'	SEQ ID NO: 160
HuVλ7/8	5'-CAGRCTGTGGTGACYCAGGAGCC-3'	SEQ ID NO: 161
HuVλ9	5'-CWGCCTGTGCTGACTCAGCCMCC-3'	SEQ ID NO: 162

Tabla 2: Cebadores de región variable de región de cadena kappa humana (sentido).

Nombre de cebador	Secuencia de nucleótidos del cebador	SEQ ID NO:
HuVκ1B	5'-GACATCCAGWTGACCCAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 163
HuVκ2	5'-GATGTTGTGATGACTCAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 164
HuVκ3	5'-GAAATTGTGWTGACRCAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 165
HUVκ4	5'-GATATTGTGATGACCCACACTCC-3'	SEQ ID NO: 166
HuVκ5	5'-GAAACGACACTCACGCAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 167
HuVκ6	5'-GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 168

- 5 Tabla 3: Cebadores de región variable de cadena kappa humana extendidos con sitios de restricción Sall (sentido), cebadores de región J de cadena kappa humana extendidos con sitios de restricción NotI (antisentido), cebadores de región variable de cadena lambda humana extendidos con sitios de restricción Sall (sentido) y cebadores de región J de cadena lambda humana extendidos con sitios de restricción NotI (antisentido).

Nombre de cebador	Secuencia de nucleótidos del cebador	SEQ ID NO:
HuVκ1B-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGGACATCCAGWTGACCCAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 169
HuVκ2-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGGATGTTGTGATGACTCAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 170
HuVκ3B-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGGAAATTGTGWTGACRCAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 171
HuVκ4B-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGGATATTGTGATGACCCACACTCC-3'	SEQ ID NO: 172
HuVκ5-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGGAAACGACACTCACGCAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 173
HuVκ6-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGGAAATTGTGCTGACTCAGTCTCC-3'	SEQ ID NO: 174
HuJκ1-NotI	5'-GAGTCATTCTCGACTTGC GGCCGCACGTTTGATTTCCACCTTGGTCCC-3'	SEQ ID NO: 175
HuJκ2-NotI	5'-GAGTCATTCTCGACTTGC GGCCGCACGTTTGATCTCCAGCTTGGTCCC-3'	SEQ ID NO: 176
HuJκ3-NotI	5'-GAGTCATTCTCGACTTGC GGCCGCACGTTTGATATCCACTTGGTCCC-3'	SEQ ID NO: 177
HuJκ4-NotI	5'-GAGTCATTCTCGACTTGC GGCCGCACGTTTGATCTCCACCTTGGTCCC-3'	SEQ ID NO: 178
HuJκ5-NotI	5'-GAGTCATTCTCGACTTGC GGCCGCACGTTTAATCTCCAGTCGTGTCCC-3'	SEQ ID NO: 179
HuVλ1A-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGCAGTCTGTGCTGACTCAGCCACC-3'	SEQ ID NO: 180
HuVλ1B-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGCAGTCTGTGYTGACGCAGCCGCC-3'	SEQ ID NO: 181
HuVλ1C-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGCAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCC-3'	SEQ ID NO: 182
HuVλ2-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGCARTCTGCCCTGACTCAGCCT-3'	SEQ ID NO: 183
HuVλ3A-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGTCCTATGWGCTGACTCAGCCACC-3'	SEQ ID NO: 184
HuVλ3B-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGTCCTCTGAGCTGACTCAGGACCC-3'	SEQ ID NO: 185
HuVλ4-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGCAGCTTATACTGACTCAACCGCC-3'	SEQ ID NO: 186
HuVλ5-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGCAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTC-3'	SEQ ID NO: 187
HuVλ6-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGAATTTATGCTGACTCAGCCCA-3'	SEQ ID NO: 188
HuVλ7/8-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGCAGRCTGTGGTGACYCAGGAGCC-3'	SEQ ID NO: 189
HuVλ9-Sall	5'-TGAGCACACAGGTCGACGCWGCCTGTGCTGACTCAGCCMCC-3'	SEQ ID NO: 190
HuJλ1-NotI	5'-GAGTCATTCTCGACTTGC GGCCGCACCTAGGACGGTGACCTTGGTCCC-3'	SEQ ID NO: 191
HuJλ2/3-NotI	5'-GAGTCATTCTCGACTTGC GGCCGCACCTAGGACGGTCAGCTTGGTCCC-3'	SEQ ID NO: 192
HuJλ4/5-NotI	5'-GAGTCATTCTCGACTTGC GGCCGCACCTAGGACGGTGAGCTGGTCCC-3'	SEQ ID NO: 193

Tabla 4: Distribución de los diferentes productos de cadena ligera en las 10 fracciones.

Productos de cadena ligera	Número de alelos	Número de fracción	alelos/fracción
Vk1B/Jk1-5	19	1 y 2	9,5
Vk2/Jk1-5	9	3	9
Vk3B/Jk1-5	7	4	7
Vk4B/Jk1-5	1	5	5
Vk5/Jk1-5	1		
Vk6/Jk1-5	3		
Vλ1A/JI1-3	5	6	5
Vλ1B/JI1-3			
Vλ1C/JI1-3			
Vλ2/JI1-3	5	7	5
Vλ3A/JI1-3	9	8	9
Vλ3B/JI1-3			
Vλ4/JI1-3	3	9	5
Vλ5/JI1-3	1		
Vλ6/JI1-3	1		
Vλ7/8/JI1-3	3	10	6
Vλ9/JI1-3	3		

Tabla 5: Cebadores de región variable de cadena pesada IgG humana (sentido).

Nombre de cebador	Secuencia de nucleótidos del cebador	SEQ ID NO:
HuVH1B/7A	5'-CAGRTGCAGCTGGTGCARTCTGG-3'	SEQ ID NO: 194
HuVH1C	5'-SAGGTCCAGCTGGTRCAGTCTGG-3'	SEQ ID NO: 195
HuVH2B	5'-SAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGG-3'	SEQ ID NO: 196
HuVH3B	5'-SAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGG-3'	SEQ ID NO: 197
HuVH3C	5'-GAGGTGCAGCTGGTGGAGWCYGG-3'	SEQ ID NO: 198
HuVH4B	5'-CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGG-3'	SEQ ID NO: 199
HuVH4C	5'-CAGSTGCAGCTGCAGGAGTCSGG-3'	SEQ ID NO: 200
HuVH5B	5'-GARGTGCAGCTGGTGCAGTCTGG-3'	SEQ ID NO: 201
HuVH6A	5'-CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGG-3'	SEQ ID NO: 202

Tabla 6: Cebadores de región variable de cadena pesada IgG humana extendidos con sitios de restricción SfiI/NcoI (sentido) y cebadores de región J de cadena pesada IgG humana cebadores extendidos con sitios de restricción XhoI/BstEII (antisentido).

Nombre de cebador	Secuencia de nucleótidos del cebador	SEQ ID NO:
HuVH1B/7A-SfiI	5'- GTCCTCGCAACTGCGGCCAGCCGGCCATGGCCCAGRTGCAGCT GGTGCARTCTGG-3'	SEQ ID NO: 203
HuVH1C-SfiI	5'- GTCCTCGCAACTGCGGCCAGCCGGCCATGGCCSAGGTCCAGCT GGTRCAGTCTGG-3'	SEQ ID NO: 204
HuVH2B-SfiI	5'- GTCCTCGCAACTGCGGCCAGCCGGCCATGGCCCAGRTCACCTT GAAGGAGTCTGG-3'	SEQ ID NO: 205
HuVH3B-SfiI	5'- GTCCTCGCAACTGCGGCCAGCCGGCCATGGCCSAGGTGCAGCT GGTGGAGTCTGG-3'	SEQ ID NO: 206
HuVH3C-SfiI	5'- GTCCTCGCAACTGCGGCCAGCCGGCCATGGCCGAGGTGCAGCT GGTGGAGWCYGG-3'	SEQ ID NO: 207
HuVH4B-SfiI	5'- GTCCTCGCAACTGCGGCCAGCCGGCCATGGCCCAGGTGCAGCT ACAGCAGTGGGG-3'	SEQ ID NO: 208
HuVH4C-SfiI	5'- GTCCTCGCAACTGCGGCCAGCCGGCCATGGCCCAGSTGCAGCT GCAGGAGTCSGG-3'	SEQ ID NO: 209
HuVH5B-SfiI	5'- GTCCTCGCAACTGCGGCCAGCCGGCCATGGCCGARGTGCAGCT GGTGCAGTCTGG-3'	SEQ ID NO: 210
HuVH6A-SfiI	5'- GTCCTCGCAACTGCGGCCAGCCGGCCATGGCCCAGGTACAGCT GCAGCAGTCAGG-3'	SEQ ID NO: 211
HuJH1/2-XhoI	5'-GAGTCATTCTCGACTCGAGACGGTGACCAGGGTGCC-3'	SEQ ID NO: 212
HuJH3-XhoI	5'-GAGTCATTCTCGACTCGAGACGGTGACCATTGTCCC-3'	SEQ ID NO: 213
HuJH4/5-XhoI	5'-GAGTCATTCTCGACTCGAGACGGTGACCAGGGTTCC-3'	SEQ ID NO: 214
HuJH6-XhoI	5'-GAGTCATTCTCGACTCGAGACGGTGACCCTGGTCCC-3'	SEQ ID NO: 215

5 Tabla 7: Unión de anticuerpos de fagos de cadena única (scFv) a virus del Nilo occidental (WNV), proteína E del WNV recombinante, FBS y virus de la rabia medido por ELISA a 492 nm).

Nombre de anticuerpo de fago	Virus del Nilo occidental	Proteína E del WNV	FBS (5%)	Virus de la rabia
SC04-271	0,984	0,608	ND	ND
SC04-274	0,961	0,496	ND	ND
SC04-283	1,205	0,074	ND	ND
SC04-289	0,759	1,389	ND	ND
SC04-299	1,075	0,072	ND	ND
SC04-311	1,036	1,538	ND	ND
SC04-325	1,183	1,397	ND	0,053
SC04-353	1,002	0,099	ND	0,057
SC04-361	0,660	0,076	ND	0,059
SC04-374	0,975	1,360	ND	0,056
SC02-447	0,094	0,057	0,041	ND
SC03-014	0,061	0,060	ND	0,062
Control pos.	0,067	0,056	ND	0,991

ND significa no determinado

Tabla 8: Datos de los Fv de cadena única específicos del WNV.

Nombre de scFv	SEQ ID NO de secuencia de nucleótidos	SEQ ID NO de secuencia de aminoácidos*	HCDR3 (SEQ ID NO:)	Locus VH	Locus VL
SC04-271	61	62 (Vh 1-122; VI 139-248)	RPGYDYGFYYFDY (SEQ ID NO: 1)	5-51 (DP-73)	VI 2 (2a2 - V1-04)
SC04-274	63	64 (Vh 1-130; VI 147-259)	LRGPYYDFWNGY RETHDAFNV (SEQ ID NO: 2)	5-51 (DP-73)	Vk IV (B3 - DPK24)
SC04-283	65	66 (Vh 1-130; VI 147-253)	LTFRRGYSGSDSF LPPGDFDY (SEQ ID NO: 3)	5-51 (DP-73)	Vk I (L12)
SC04-289	67	68 (Vh 1-125; VI 142-250)	DVVGVGASDYYYYMDV (SEQ ID NO: 4)	5-51 (DP-73)	Vk III (L2 - DPK21)
SC04-299	69	70 (Vh 1-124; VI 141-250)	ESGGPIWYKYGVVDV (SEQ ID NO: 5)	3-30 (DP-49)	VI 1 (Ia - VI-11)
SC04-311	71	72 (Vh 1-119; VI 136-245)	GYNSGHYFDY (SEQ ID NO: 6)	3-30 (DP-49)	VI 1 (Ib - V1-19)
SC04-325	73	74 (Vh 1-117; VI 134-246)	GGMATTPGLDY (SEQ ID NO: 7)	1-69 (DP-10)	Vk IV (B3- DPK24)
SC04-353	75	76 (Vh 1-127; VI 144-250)	DFWSGYSMVDSYYYYMDV (SEQ ID NO: 8)	3-30 (DP-49)	Vk III (A27 - DPK22)
SC04-361	77	78 (Vh 1-130; VI 147-259)	LRGPYYDFWNGY RETHDAFNV (SEQ ID NO: 9)	5-51 (DP-73)	Vk IV (B3 - DPK24)
SC04-374	79	80 (Vh 1-130; VI 147-257)	HRYDISGYRRLFSDAFDI (SEQ ID NO: 10)	2-05	VI 1 (Ie - V1-13)

* entre paréntesis se muestran los aminoácidos que configuran la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL)

5 Tabla 9: Datos de las regiones CDR de los Fv de cadena única específicos del WNV.

Nombre de scFv	HCDR1 (SEQ ID NO:)	HCDR2 (SEQ ID NO:)	LCDR1 (SEQ ID NO:)	LCDR2 (SEQ ID NO:)	LCDR3 (SEQ ID NO:)
SC04-271	21	31	41	51	11
SC04-274	22	32	42	52	12
SC04-283	23	33	43	53	13
SC04-289	24	34	44	54	14
SC04-299	25	35	45	55	15
SC04-311	26	36	46	56	16
SC04-325	27	37	47	57	17
SC04-353	28	38	48	58	18
SC04-361	29	39	49	59	19
SC04-374	30	40	50	60	20

Tabla 10: Unión de anticuerpos IgG1 a WNV según se mide mediante ELISA (DO a 492 nm).

Anticuerpo	Virus del Nilo occidental (dilución)		
	1:5*	1:25	1:125
CR4271	1,785	1,853	1,818
CR4274	2,308	2,351	2,164
CR4299	1,477	1,337	0,929
CR4311	1,047	0,817	0,754
CR4374	2,321	2,272	2,121
ctrl pos	2,092	2,122	2,135
ctrl neg	0,062	0,056	0,046

* dilución del anticuerpo

Tabla 11: Unión de anticuerpos IgG1 a WNV según se mide por ELISA (DO a 492 nm).

Ac	Concentración de anticuerpos (µg/ml)										
	20,000	10,000	5,000	2,500	1,250	0,630	0,310	0,160	0,078	0,039	0,000
CR4271	1,554	1,632	1,585	1,488	1,560	1,580	1,449	1,414	1,199	0,761	0,003
CR4274	1,698	1,645	1,538	1,492	1,538	1,519	1,378	1,146	0,841	0,448	0,003
CR4283	1,678	1,645	1,761	1,621	1,633	1,618	1,542	1,564	1,351	1,019	0,003
CR4289	ND	0,752	0,586	0,492	0,415	0,351	0,313	0,250	0,209	0,147	0,003
CR4299	1,193	1,125	1,073	1,031	0,977	0,891	0,756	0,610	0,446	0,227	0,003
CR4311	0,852	0,773	0,627	0,527	0,444	0,352	0,236	0,174	0,105	0,044	0,003
CR4325	1,545	1,656	1,444	1,245	1,048	0,845	0,597	0,421	0,269	0,132	0,003
CR4353	ND	1,567	1,554	1,432	1,418	1,330	1,169	1,069	0,734	0,595	0,003
CR4374	1,687	1,723	1,645	1,577	1,499	1,451	1,242	0,997	0,729	0,458	0,003
Control neg.	0,051	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Tabla 12: Potencia de los anticuerpos anti-WNV en el ensayo de valoración del anticuerpo de neutralización al 66%.

Nombre del anticuerpo	µg/ml
CR4271	13,50
CR4274	11,00
CR4283	23,44
CR4289	10,13
CR4299	3,00
CR4311	20,00
CR4325	5,25
CR4353	2,11
CR4361	2,50
CR4374	0,34

5 Tabla 13: Protección de prueba de provocación con WNV letal en ratones por anticuerpos monoclonales anti-WNV.

Anticuerpo (15 mg/kg)	Animales supervivientes
CR4271	3/5
CR4274	0/5
CR4283	1/5
CR4289	1/5
CR4299	0/5
CR4311	1/5
CR4325	1/5
CR4353	3/4*
CR4361	1/5
CR4374	5/5
7H2	5/5
Control negativo IgG1	0/5

* Se sometieron a ensayo 4 ratones en vez de 5 debido al error de inyección según se mide por niveles de IgG1 en suero de ratón tomado 24 horas después de la inyección de anticuerpos.

10 Tabla 14: Análisis Probit de la actividad protectora de IgG1 anti-WNV humana en un modelo de provocación letal murino

Anticuerpo	50% de protección (µg/kg)	95% de protección (µg/kg)
CR4374	12,9	270
CR4353	357	7475

Tabla 15: Potencia de neutralización frente al virus del Nilo occidental cepa USA99b según se mide por PNRP.

Anticuerpo	PNRP50 (95% CI) (µg/ml)	PNRP90 (95% CI) (µg/ml)
CR4271	>100	NA
CR4274	>100	NA
CR4283	>100	NA
CR4289	2,62 (1,16-6,10)	37,4 (13,7-241)
CR4299	0,78 (0,28-1,82)	10,3 (3,92-67,7)
CR4311	2,91 (2,26-3,74)	39,6 (27,3-62,3)
CR4325	1,45 (0,66-3,05)	15,8 (6,58-75,6)
CR4353	0,026 (0,012-0,045)	36,4 (19,1-82,6)
CR4361	2,03 (0,90-4,34)	>100
CR4368	2,05 (1,07-3,76)	>100
CR4374	0,18 (0,17-0,20)	0,95 (0,82-1,12)
CRM4374	<0,1	<0,1
CR4375	0,17 (0,12-0,23)	2,29 (1,59-3,67)
7H2	0,0030 (0,0020-0,0040)	0,026 (0,020-0,037)
6B6C-1	0,70 (0,37-1,55)	6,32 (2,42-106)□
5H10	0,016 (0,009-0,024)	0,096 (0,074-0,140)
3A3	0,0062 (0,0044-0,0079)	0,042 (0,031-0,067)

Tabla 16: Descripción de cepas del WNV usadas.

Nombre	Cepa	Origen	Año	Fuente	Linaje	CHOb*
USA99b	385-99	Estados Unidos	1999	Ave	I	+
FRA00	PaAn001	Francia	2000	Caballo	I	+
TUN97	paH001	Túnez	1997	Humano	I	+
SEN90	ArD-76104	Senegal	1990	Mosquito	II	-
CAR82	ArB3573/82	República Centroafricana	1982	Garrapata	II	+
MAD78	DakAnMg798	Madagascar	1978	Ave	II	-

*CHOb significa glucosilación

5

Tabla 17: Potencia de neutralización de CR4374 frente a las cepas de WNV de linaje I y II.

Virus	PNRP50 (IC 95%)	PNRP90 (IC 95%)
USA99b	0,17 (0,11-0,25)	0,82 (0,50-1,77)
TUN97	0,03 (0,02-0,04)	0,22 (0,15-0,39)
FRA00	0,11 (0,08-0,15)	1,36 (0,09-2,33)
SEN90	0,29 (0,11-0,67)	3,92 (1,49-25,37)
MAD78	0,12 (0,09-0,16)	4,12 (2,78-6,68)
CAR82	0,14 (0,08-0,22)	2,90 (1,52-7,49)

Tabla 18: Datos de inmunoglobulinas con maduración de la afinidad.

Nombre de scFv	SEQ ID NO de secuencia de nucl.	SEQ ID NO de secuencia de aminoácidos*	Locus VH	Locus VL
SC05-074	228	229 (Vh 1-130; VI 147-257)	2-05	VI 1 (1e - V1-13)
SC05-080	230	231 (Vh 1-130; VI 147-257)	2-05	VI 1 (1e - V1-13)
SC05-085	232	233 (Vh 1-130; VI 147-257)	2-05	VI 1 (1e - V1-13)
SC05-088	234	235 (Vh 1-130; VI 147-257)	2-05	VI 1 (1e - V1-13)

* entre paréntesis se muestran los aminoácidos que configuran la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL)

Tabla 19: Datos de las regiones CDR de las inmunoglobulinas con maduración de la afinidad.

Nombre de scFv	HCDR1 (SEQ ID NO:)	HCDR2 (SEQ ID NO:)	HCDR3 (SEQ ID NO:)	LCDR1 (SEQ ID NO:)	LCDR2 (SEQ ID NO:)	LCDR3 (SEQ ID NO:)
SC05-074	30	40	10	236	240	244
SC05-080	30	40	10	237	241	245
SC05-085	30	40	10	238	242	246
SC05-088	30	40	10	239	243	247

Tabla 20: Potencia de neutralización de variantes con maduración de la afinidad e IgM de CR4374 frente a WNV USA99b.

Virus	PNRP50 (IC 95%) (µg/ml)	PNRP90 (IC 95%) (µg/ml)
CR5074	0,013 (0,009-0,020)	0,067 (0,044-0,106)
CR5080	0,016 (0,010-0,023)	0,080 (0,052-0,128)
CR5085	0,015 (0,010-0,023)	0,077 (0,050-0,121)
CR5088	0,017 (0,011-0,026)	0,087 (0,057-0,139)
CRM4374	0,011 (0,007-0,017)	0,057 (0,037-0,091)

5

REFERENCIAS

- Anderson JF, Andreadis TG, Vossbrinck CR, Tirrell S, Wakem EM, French RA, Garmendia AE y Van Kruiningen HJ (1999), Isolation of West Nile virus from mosquitoes, crows, and a Cooper's hawk in Connecticut. *Science* 286:2331-2333.
- Anderson JF y Rahal JJ (2002), Efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin against WNV in vitro. *Emerg. Infect. Dis.* 8:107-108.
- 15 Beasley DW y Barrett AD (2002), Identification of neutralizing epitopes within structural domain III of the West Nile virus envelope protein. *J. Virol.* 76:13097-13100.
- Beasley DW, Li L, Suderman MT y Barrett AD (2002), Mouse neuroinvasive phenotype of West Nile virus strains varies depending upon virus genotype. *Virology* 296:17-23.
- 20 Ben-Nathan D, Lustig S, Tam G, Robinzon S, Segal S y Rager-Zisman B (2003), Prophylactic and therapeutic efficacy of human intravenous immunoglobulin in treating WNV infection in mice. *J. Infect. Dis.* 188: 5-12.
- Blitvich BJ, Marlenee NL, Hall RA, Calisher CH, Bowen RA, Roehrig JT, Komar N, Langevin SA y Beaty BJ (2003), Epitope-blocking enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of serum antibodies to West Nile virus in multiple avian species. *J. Clin. Microbiol.* 41: 1041-1047.
- 25 Boel E, Verlaan S, Poppelier MJ, Westerdal NA, Van Strijp JA y Logtenberg T (2000), Functional human monoclonal antibodies of all isotypes constructed from phage display library-derived single-chain Fv antibody fragments. *J. Immunol. Methods* 239: 153-166.
- 30 Burton DR y Barbas CF (1994), Human antibodies from combinatorial libraries. *Adv. Immunol.* 57: 191-280.
- Chou, TC y P Talalay (1984), Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv. Enzyme Regul.* 22: 27-55.
- 35 De Kruif J, Terstappen L, Boel E y Logtenberg T (1995a), Rapid selection of cell subpopulation-specific human monoclonal antibodies from a synthetic phage antibody library. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 3938.
- 40 De Kruif J, Boel E y Logtenberg T (1995b), Selection and application of human single-chain Fv antibody fragments from a semi-synthetic phage antibody display library with designed CDR3 regions. *J. Mol. Biol.* 248: 97-105.
- Eijkenboom M, Gerlach I, Jork R, Lowe D y van der Staay, FJ (2000), Effects of subdural haematoma on sensorimotor functioning and spatial learning in rats. *Neuropharmacology* 39: 817-834.

- Gollins SW y Porterfield JS (1986), A new mechanism for the neutralization of enveloped viruses by antiviral antibody. *Nature* 321: 244-246.
- 5 Huls G, Heijnen IJ, Cuomo E, van der Linden J, Boel E, van de Winkel J y Logtenberg T (1999), Antitumor immune effector mechanisms recruited by phage display-derived fully human IgG1 and IgA1 monoclonal antibodies. *Cancer Res.* 59: 5778-5784.
- Jia XY, Briese T, Jordan I, Rambaut A, Chi HC, Mackenzie JS, Hall RA, Scherret J y Lipkin WI (1999), Genetic analysis of West Nile New York 1999 encephalitis virus. *The Lancet* 354: 1971-1972.
- 10 Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N y Cropp CB (1998), Phylogeny of the genus Flavivirus. *J. Virol.* 72: 73-83.
- 15 Lanciotti RS, Roehrig JT, Deubel V, Smith J, Parker M, Steele K, Crise B, Volpe KE, Crabtree MB, Scherret JH, Hall RA, MacKenzie JS, Cropp CB, Panigrahy B, Ostlund E, Schmitt B, Malkinson M, Banet C, Weissman J, Komar N, Savage HM, Stone W, McNamara T y Gubler DJ (1999), Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science* 286: 2333-2337.
- 20 Leyssen P, Croes R, Rau P, Heiland S, Verbeken E, Sciort R, Paeshuyse J, Charlier N, De Clercq E, Meyding-Lamadé U y Neyts J (2003), Acute encephalitis, a polyomyelitis-like syndrome and neurological sequelae in a hamster model for flavivirus infections. *Brain Pathology* 13: 279-290.
- Morin LP y Wood RI (2001), *A Stereotaxic Atlas of the Golden Hamster Brain*. New York, Elsevier.
- 25 Morrey JD, Craig WD, Julander JG, Blatt LM, Smee DF, Sidwell RW (2004a), Effect of interferon-alpha and interferon-inducers on West Nile virus in mouse and hamster animal models. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 15: 101-109.
- 30 Morrey JD, Day CW, Julander JG, Olsen AL, Sidwell RW, Cheney CD y Blatt LM (2004b), Modeling hamsters for evaluating West Nile virus therapies. *Antiviral Research* 63: 41-50.
- Roehrig JT, Mathews JH y Trent DW (1983), Identification of epitopes on the E glycoprotein of Saint Louis encephalitis virus using monoclonal antibodies. *J. Virol.* 128: 118-126.
- 35 Roehrig JT, Staudinger LA, Hunt AR, Mathews JH y Blair CD (2001), Antibody prophylaxis and therapy for flavivirus encephalitis infections. *Ann. NY Acad. Sci.* 951: 286-297.
- Slootstra JW, Puijk WC, Ligtoet GJ, Langeveld JP, Melen RH (1996), Structural aspects of antibody-antigen interaction revealed through small random peptide libraries. *Mol. Divers.* 1: 87-96.
- 40 van der Staay FJ, Augstein K-H y Horváth E (1996a), Sensorimotor impairments in rats with cerebral infarction, induced by unilateral occlusion of the left middle cerebral artery: strain differences and effects of the occlusion site. *Brain Research* 735: 271-284.
- 45 van der Staay FJ, Augstein K-H y Horváth E (1996b), Sensorimotor impairments in Wistar Kyoto rats with cerebral infarction, induced by unilateral occlusion of the middle cerebral artery: recovery of function. *Brain Research* 715: 180-188.
- 50 Wang T, Anderson JF, Magnarelli LA, Wong SJ, Koski RA y Fikrig E (2001), Immunization of mice against West Nile virus with recombinant envelope protein. *J. Immunol.* 167: 5273-5277.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 55 <110> Crucell Holland B.V.
Throsby, Mark
de Kruif, John

<120> Moléculas de unión capaces de neutralizar el virus del Nilo occidental y usos de las mismas

<130> 0112 WO 00 ORD
 <150> PCT/EP2004/053609
 <151> 2004-12-20
 <150> PCT/EP2005/052160
 5 <151> 2005-05-12
 <150> PCT/EP2005/052648
 <151> 2005-06-08
 <150> PCT/EP2005/052946
 <151> 2005-06-23
 10 <150> PCT/EP2005/054002
 <151> 2005-08-15
 <160> 247
 <170> Patent In versión 3,1

 15 <210> 1
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> HCDR3
 <400> 1

 Arg Pro Gly Tyr Asp Tyr Gly Phe Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

 25 <210> 2
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> HCDR3
 <400> 2

 Leu Arg Gly Pro Tyr Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Arg Glu Thr His
 1 5 10 15

 Asp Ala Phe Asn Val
 20

 35 <210> 3
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> HCDR3
 <400> 3

 Leu Thr Phe Arg Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Asp Ser Phe Leu Pro Pro
 1 5 10 15

 Gly Asp Phe Asp Tyr
 20

 45 <210> 4
 <211> 16
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR3

5 <400> 4

Asp Val Val Gly Val Gly Ala Ser Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 5

<211> 15

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR3

15 <400> 5

Glu Ser Gly Gly Pro Ile Trp Tyr Lys Tyr Tyr Gly Val Asp Val
 1 5 10 15

<210> 6

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR3

25 <400> 6

Gly Tyr Asn Ser Gly His Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 7

<211> 11

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR3

35 <400> 7

Gly Gly Met Ala Thr Thr Pro Gly Leu Asp Tyr
 1 5 10

<210> 8

<211> 18

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR3

45 <400> 8

Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Ser Met Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Met
 1 5 10 15

Asp Val

<210> 9

<211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> HCDR3
 <400> 9

Leu Arg Gly Pro Tyr Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Arg Glu Thr His
 1 5 10 15

Asp Ala Phe Asn Val
 20

10 <210> 10
 <211> 19
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> HCDR3
 <400> 10

His Arg Tyr Tyr Asp Ile Ser Gly Tyr Tyr Arg Leu Phe Ser Asp
 1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile

20 <210> 11
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> LCDR3
 <400> 11

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Tyr Val
 1 5 10

30 <210> 12
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> LCDR3
 <400> 12

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
 1 5

40 <210> 13
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> LCDR3
<400> 13

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Leu Thr
1 5

5 <210> 14
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> LCDR3
<400> 14

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Ile Thr
1 5 10

15 <210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> LCDR3
<400> 15

Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu Ser Ala Trp Val
1 5 10

25 <210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> LCDR3
<400> 16

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Thr Ala Val Val
1 5 10

35 <210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> LCDR3
<400> 17

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

45 <210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> LCDR3

<400> 18

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
1 5

5 <210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> LCDR3

<400> 19

Gln Gln Tyr Tyr Asn Thr Pro Ile Thr
1 5

15 <210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> LCDR3

<400> 20

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Val
1 5 10

25 <210> 21

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> HCDR1

<400> 21

Asn Tyr Trp Ile Gly
1 5

35 <210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> HCDR1

<400> 22

Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5

45

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

```

<220>
<223> HCDR1
<400> 23
    Thr Tyr Trp Ile Gly
5   1           5

<210> 24
<211> 5
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> HCDR1
<400> 24
    Ser Asn Trp Ile Thr
15  1           5

<210> 25
<211> 5
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> HCDR1
<400> 25
    Gly Tyr Ala Met His
25  1           5

<210> 26
<211> 5
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> HCDR1
<400> 26
    Lys Asp Ala Met His
35  1           5

<210> 27
<211> 5
<212> PRT
40 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> HCDR1
<400> 27
    Ser Tyr Ala Ile Ser
45  1           5

<210> 28
<211> 5
<212> PRT
50 <213> Secuencia artificial

```

<220>
 <223> HCDR1
 <400> 28
 Asn Tyr Ala Met His
 1 5
 5
 <210> 29
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> HCDR1
 <400> 29
 Thr Tyr Trp Ile Gly
 1 5
 15
 <210> 30
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> HCDR1
 <400> 30
 Thr Ser Gly Val Gly Val Gly
 1 5
 25
 <210> 31
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> HCDR2
 <400> 31
 Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Val Gln
 1 5 10 15
 35
 <210> 32
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> HCDR2
 <400> 32
 Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1 5 10 15
 45
 <210> 33
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50

ES 2 370 051 T3

<220>

<223> HCDR2

<400> 33

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1 5 10 15

5

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2

<400> 34

Arg Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1 5 10 15

15

<210> 35

<211> 17

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2

<400> 35

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Ser Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

25

<210> 36

<211> 17

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2

<400> 36

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

35

Gly

<210> 37

<211> 14

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2

45 <400> 37

Gly Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
 1 5 10

50

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 370 051 T3

<220>

<223> HCDR2

<400> 38

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Ser Ala Asp Ser Val Lys
5 1 5 10 15
Gly

<210> 39

<211> 17

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2

15 <400> 39

Ile Ile Tyr Pro Ala Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 40

<211> 16

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> HCDR2

25 <400> 40

Val Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Leu Tyr Arg Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 41

<211> 14

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR1

35 <400> 41

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 42

<211> 17

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR1

45 <400> 42

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

<210> 43

ES 2 370 051 T3

<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> LCDR1
<400> 43
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

10 <210> 44
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> LCDR1
<400> 44
Arg Thr Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Gly
1 5 10

20 <210> 45
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> LCDR1
<400> 45
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Tyr Gly Val Asn
1 5 10

30 <210> 46
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> LCDR1
<400> 46
Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Asp Asn Tyr Val Ser
1 5 10

40 <210> 47
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> LCDR1
<400> 47
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

50 <210> 48
<211> 12

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 <223> LCDR1
 <400> 48

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Thr Phe Leu Ala
 1 5 10

<210> 49
 10 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 15 <223> LCDR1
 <400> 49

Lys Ser Ser Gln Asn Ile Leu Asp Asn Ser Asp Asn Lys Asn Phe Leu
 1 5 10 15

<210> 50
 20 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> LCDR1
 <400> 50

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
 1 5 10

<210> 51
 30 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 35 <223> LCDR2
 <400> 51

Asp Val Ser Asn Arg Pro Leu
 1 5

<210> 52
 40 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 45 <223> LCDR2
 <400> 52

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

<210> 53
 50 <211> 7
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR2

5 <400> 53

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 54

<211> 7

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR2

15 <400> 54

Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr
1 5

<210> 55

<211> 7

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR2

25 <400> 55

Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser
1 5

<210> 56

<211> 7

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR2

35 <400> 56

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 57

<211> 7

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR2

45 <400> 57

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 58

<211> 7

50 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> LCDR2
<400> 58

5 Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 59
<211> 7
<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> LCDR2
<400> 59

15 Trp Ala Ser Ala Arg Glu Ser
1 5

<210> 60
<211> 7
<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> LCDR2
<400> 60

25 Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 61
<211> 747
<212> ADN

30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> SC04-271
<220>

35 <221> CDS
<222> (1) .. (747)
<223>
<400> 61

ES 2 370 051 T3

gag	gtg	cag	ctg	gtg	gag	act	gga	gca	gag	gtg	aaa	aag	ccc	ggg	gag	48
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Thr	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	
1				5					10					15		
tct	ctg	agg	att	tcc	tgt	aag	ggt	tct	gga	tac	acc	ttt	aac	aat	tat	96
Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Asn	Asn	Tyr	
			20					25					30			
tgg	atc	ggc	tgg	gtg	cgc	cag	atg	ccc	ggg	aaa	ggc	ctg	gag	tgg	atg	144
Trp	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
		35					40					45				
ggg	atc	atc	tat	cct	ggt	gac	tct	gat	acc	aga	tac	agc	ccg	tcc	gtc	192
Gly	Ile	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Ser	Asp	Thr	Arg	Tyr	Ser	Pro	Ser	Val	
	50					55					60					
caa	ggc	cac	gtc	acc	atc	tca	gcc	gac	aag	tcc	atc	aac	acc	gcc	tac	240
Gln	Gly	His	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Asn	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
ctg	cag	tgg	agc	agc	ctg	aag	gcc	tcg	gac	acc	gcc	gtg	tat	tac	tgt	288
Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
gcg	aga	cgg	cct	gga	tac	gac	tat	gga	ttt	tac	tac	ttt	gac	tac	tgg	336
Ala	Arg	Arg	Pro	Gly	Tyr	Asp	Tyr	Gly	Phe	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	
			100					105					110			
ggc	cag	gga	acc	ctg	gtc	acc	gtc	tcg	agc	ggt	acg	ggc	ggt	tca	ggc	384
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Gly	
		115					120					125				
gga	acc	ggc	agc	ggc	act	ggc	ggg	tcg	acg	cag	tct	gcc	ctg	act	cag	432
Gly	Thr	Gly	Ser	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Thr	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln	

ES 2 370 051 T3

130	135	140	
cct cgc tca gtg tcc ggg tct cct gga cag tca gtc acc atc tcc tgc			480
Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys			
145	150	155	160
act gga acc agc agt gat gtt ggt ggt tat aac tat gtc tcc tgg tac			528
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr			
	165	170	175
caa cat cac cca ggc aaa gcc ccc aaa ctc atg att tat gat gtc agt			576
Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser			
	180	185	190
aat cgg ccc tta ggg gtt tct aat cgc ttc tct ggc tcc aag tct ggc			624
Asn Arg Pro Leu Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly			
	195	200	205
aac acg gcc tcc ctg acc atc tct ggg ctc cag gct gag gac gag gct			672
Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala			
	210	215	220
gat tat tac tgc agc tca tat aca agc agc agc act tat gtc ttc gga			720
Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Thr Tyr Val Phe Gly			
	225	230	235
act ggg acc cat ctc acc gtt tta agt			747
Thr Gly Thr His Leu Thr Val Leu Ser			
	245		

<210> 62
 <211> 249
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> SC04-271

10 <400> 62

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
1	5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Asn Tyr	
	20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met	
	35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Val	
	50 55 60

ES 2 370 051 T3

Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Pro Gly Tyr Asp Tyr Gly Phe Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Ala Leu Thr Gln
130 135 140

Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys
145 150 155 160

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr
165 170 175

Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser
180 185 190

Asn Arg Pro Leu Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
195 200 205

Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala
210 215 220

Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Thr Tyr Val Phe Gly
225 230 235 240

Thr Gly Thr His Leu Thr Val Leu Ser
245

<210> 63

<211> 780

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-274

10 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(780)

<223>

<400> 63

ES 2 370 051 T3

cag gtc cag ctg gtg cag tct gga gca gag gtg aaa aag ccc ggg gag	48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
1 5 10 15	
tct ctg aag atc tcc tgt aag ggt tct gga tac agc ttt acc agc tac	96
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr	
20 25 30	
tgg atc ggc tgg gtg cgc cag atg ccc ggg aaa ggc ctg gag tgg atg	144
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met	
35 40 45	
ggc atc atc tat cct ggt gac tct gat acc aga tac agc ccg tcc ttc	192
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe	
50 55 60	
caa ggc cag gtc acc atc tca gcc gac agg tcc atc agc acc gcc tac	240
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Arg Ser Ile Ser Thr Ala Tyr	
65 70 75 80	
ctg cag tgg agc agc ctg aag gcc tcg gac acc gcc atg tat tac tgt	288
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gcg aga ctc cga ggc ccc tat tac gat ttt tgg aat ggc tat cgg gag	336
Ala Arg Leu Arg Gly Pro Tyr Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Arg Glu	
100 105 110	
aca cat gat gct ttt aat gtg tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc	384
Thr His Asp Ala Phe Asn Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val	
115 120 125	
tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg	432
Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly	
130 135 140	
tcg acg gac atc cag atg acc cag tct cca gac tcc ctg gct gtg tct	480
Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser	
145 150 155 160	
ctg ggc gag agg gcc acc atc aac tgc aag tcc agc cag agt gtt tta	528
Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu	
165 170 175	
tac agc tcc aac aat aag aac tac tta gct tgg tac cag cag aaa cca	576
Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro	
180 185 190	
gga cag cct cct aag ctg ctc att tac tgg gca tct acc cgg gaa tcc	624
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser	
195 200 205	

ES 2 370 051 T3

ggg gtc cct gac cga ttc agt ggc agc ggg tct ggg aca gat ttc act 672
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 210 215 220

 ctc acc atc agc agc ctg cag gct gaa gat gtg gca gtt tat tat tgt 720
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
 225 230 235 240

 cag caa tat tat agt act cct ccg act ttc ggc gga ggg acc aag gtg 768
 Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 245 250 255

 gag atc aaa cgt 780
 Glu Ile Lys Arg
 260

<210> 64
 <211> 260
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> SC04-274
 10 <400> 64

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

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

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

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

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

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

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

 Thr His Asp Ala Phe Asn Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 115 120 125

<210> 65
 15 <211> 762
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> SC04-283
<220>
5 <221> CDS
<222> (1)..(762)
<223>
<400> 65

ES 2 370 051 T3

gaa gtg cag ctg gtg cag tct gga gca gag gtg aaa aag tcc ggg gag 48
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Glu
 1 5 10 15

tct ctg aag atc tcc tgt aag ggt tct gga tac acc ttt aat acc tac 96
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Thr Tyr
 20 25 30

tgg atc ggc tgg gtg cgc cag atg ccc ggg aaa ggc ctg gag tgg atg 144
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

ggg atc att tat cct ggt gac tct gat acc ata tac agc ccg tcc ttc 192
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

caa ggc cag gtc acc atc tca gcc gac aag tcc atc agc acc gcc tac 240
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

ctg cag tgg agc agc ctg aag gcc tcg gac agc gcc atg tat tac tgt 288
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga ctt acc ttt cga cgt gga tat agt ggc tcc gat tcg ttt ctc 336
 Ala Arg Leu Thr Phe Arg Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Asp Ser Phe Leu
 100 105 110

cct ccg ggg gac ttt gac tac tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc 384
 Pro Pro Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 115 120 125

tcg agc ggt acg ggc ggt tca gcc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg 432
 Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly
 130 135 140

tcg acg gac atc cag atg acc cag tct cct tcc acc ctg tct gca tct 480
 Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser
 145 150 155 160

gta gga gac aga gtc acc atc act tgc cgg gcc agt cag agt att agt 528
 Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
 165 170 175

agc tgg ttg gcc tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aat ctc 576
 Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu
 180 185 190

ctg atc tat gct gca tcc agt ttg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc 624
 Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 195 200 205

agc ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg 672
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 210 215 220

cag cct gat gac tct gca act tat tac tgc caa cag tat aat act tat 720
 Gln Pro Asp Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr
 225 230 235 240

ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gaa atc aaa cgt 762
 Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 245 250

ES 2 370 051 T3

<210> 66
<211> 254

5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> SC04-283

10 <400> 66

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Thr Phe Arg Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Asp Ser Phe Leu
100 105 110

Pro Pro Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser
145 150 155 160

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
165 170 175

Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu

ES 2 370 051 T3

180 185 190

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 195 200 205

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 210 215 220

Gln Pro Asp Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr
 225 230 235 240

Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 245 250

<210> 67
 <211> 753
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> SC04-289

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(753)
 <223>

<400> 67
 cag atg cag ctg gtg caa tct gga gca gag gtg aaa aag ccc ggg gag 48
 Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

tct ctg agg atc tcc tgt aag ggt tct gga tac agc ttt acc agt aac 96
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Asn
 20 25 30

tgg atc acc tgg gtg cgc cag atg ccc ggg aaa ggc ctg gag tgg atg 144
 Trp Ile Thr Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

ggg agg att gat cct agt gac tct tat acc aac tac agc ccg tcc ttc 192
 Gly Arg Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

caa ggc cac gtc acc atc tca gct gac aag tcc atc agc act gcc tac 240
 Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

15

ES 2 370 051 T3

ctg cag tgg agc agc ctg aag gcc tcg gac acc gcc atg tat tac tgt 288
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga gac gta gtt ggg gtg gga gct tcc gac tac tat tat tac atg 336
 Ala Arg Asp Val Val Gly Val Gly Ala Ser Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Met
 100 105 110

gac gtc tgg ggc aaa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agc ggt acg gcc 384
 Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly
 115 120 125

ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gaa att gtg 432
 Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Glu Ile Val
 130 135 140

ttg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg gaa aca gcc 480
 Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Thr Ala
 145 150 155 160

acc ctc tcc tgc agg acc agt cag agt gtt agt agc agc tac tta gcc 528
 Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Gly
 165 170 175

tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc tat ggt 576
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly
 180 185 190

gca tcc atc agg gcc act ggc atc cca gcc agg ttc agt ggc agt ggg 624
 Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 195 200 205

tct ggg aca gag ttc act ctc acc atc gac agc cta cag tct gaa gat 672
 Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Gln Ser Glu Asp
 210 215 220

ttt gca gtt tat tac tgt cag cag tat aat aac tgg cct ccg atc acc 720
 Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Ile Thr
 225 230 235 240

ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa cgt 753
 Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
 245 250

<210> 68

<211> 251

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-289

10 <400> 68

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

ES 2 370 051 T3

1				5						10						15	
Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Asn		
			20					25						30			
Trp	Ile	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met		
		35					40					45					
Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Ser	Asp	Ser	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe		
	50					55					60						
Gln	Gly	His	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65					70					75					80		
Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90						95		
Ala	Arg	Asp	Val	Val	Gly	Val	Gly	Ala	Ser	Asp	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Met		
			100					105							110		
Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Thr	Gly		
		115					120						125				
Gly	Ser	Gly	Gly	Thr	Gly	Ser	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Thr	Glu	Ile	Val		
	130					135					140						
Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Thr	Ala		
145					150						155				160		
Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Ser	Tyr	Leu	Gly		
				165					170						175		
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly		
			180					185					190				
Ala	Ser	Ile	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly		
		195					200						205				
Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp		
	210					215					220						
Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Asn	Trp	Pro	Pro	Ile	Thr		
225					230					235					240		
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg							
				245					250								

ES 2 370 051 T3

<210> 69
<211> 753

5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> SC04-299

10 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(753)
<223>

<400> 69
gag gtg cag ctg gtg gag act ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt ggc tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

gct atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg cta gac tgg gtg 144
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

gca gtt ata tca tat gat gga agt gaa aaa tat tcc gcc gac tct gtg 192
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Ser Ala Asp Ser Val
50 55 60

aag ggc cgg ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctc tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg tat tat tgt 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aaa gag tcc ggg gga cct ata tgg tac aag tac tac gcc gtg gac 336
Ala Lys Glu Ser Gly Gly Pro Ile Trp Tyr Lys Tyr Tyr Gly Val Asp
100 105 110

gtc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcg agc ggt acg gcc ggt 384
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly
115 120 125

tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg tcc tat gtg ctg 432
Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Val Leu
130 135 140

act cag cca ccc tcg ctg tct gca gcc ccc agg cag agg gtc acc atc 480
15 Thr Gln Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ala Pro Arg Gln Arg Val Thr Ile

ES 2 370 051 T3

145		150		155		160	
tcc tgt tct gga agc agc tcc aat atc gga aat tat ggt gtg aac tgg							528
Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Tyr Gly Val Asn Trp		165		170		175	
tac cag cag ctc cca gga aag gct ccc aaa ctc ctc atc tat tat gat							576
Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Asp		180		185		190	
gat ctg ctg ccc tca ggg gtc tct gac cga ttc tct ggc tcc aag tct							624
Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser		195		200		205	
ggc acc tca gcc tcc ctg gcc atc agt ggg ctc cag tct gag gat gaa							672
Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu		210		215		220	
ggc gat tat tac tgt gca gcg tgg gat gac acc cta agt gct tgg gtg							720
Gly Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu Ser Ala Trp Val				225		230	
						235	
							240
ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta ggt							753
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly		245		250			

<210> 70

<211> 251

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-299

10 <400> 70

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

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

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

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

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

ES 2 370 051 T3

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

Ala Lys Glu Ser Gly Gly Pro Ile Trp Tyr Lys Tyr Tyr Gly Val Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly
 115 120 125

Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Val Leu
 130 135 140

Thr Gln Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ala Pro Arg Gln Arg Val Thr Ile
 145 150 155 160

Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Tyr Gly Val Asn Trp
 165 170 175

Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Asp
 180 185 190

Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser
 195 200 205

Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu
 210 215 220

Gly Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu Ser Ala Trp Val
 225 230 235 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 245 250

<210> 71

<211> 738

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-311

10 <220>

<221> CDS

<222> (1) .. (738)

<223>

<400> 71

ES 2 370 051 T3

gaa gtg cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggc agg	48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
1 5 10 15	
tcc ctg aga ctc tcc tgt gta gcc tct gga ttc acc ttc agt aag gac	96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Asp	
20 25 30	
gct atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg cta gag tgg gtg	144
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	
gca gtt ata tca tat gat gga agt gat aaa cac tac gca gac tcc gtg	192
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys His Tyr Ala Asp Ser Val	
50 55 60	
aag ggc cga gtc acc atc tcc aga gac aat tcc agg aaa acg ctg tat	240
Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Lys Thr Leu Tyr	
65 70 75 80	
ctg cga atg gac agc ctg aga gct gag gac acg gct cta tat tac tgt	288
Leu Arg Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gcg aga gga tac aac tct ggt cat tac ttt gac tac tgg ggc cag gga	336
Ala Arg Gly Tyr Asn Ser Gly His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
100 105 110	
acc ctg atc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc ggc	384
Thr Leu Ile Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly	
115 120 125	
agc ggc act ggc ggg tcg acg cag tct gtg ctg acg cag ccg ccc tca	432
Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser	
130 135 140	
gtg tct gcg gcc cca gga cag aag gtc acc atc tcc tgc tct gga acc	480
Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr	
145 150 155 160	
agc tcc aat att ggg gat aat tat gta tcc tgg tac cag cac ctc cca	528
Ser Ser Asn Ile Gly Asp Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His Leu Pro	
165 170 175	
gga aca gcc ccc aaa ctc ctc att tat gac aat aat aag cga ccc tca	576
Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser	
180 185 190	
ggg att cct gac cga ttc tct ggc tcc aag tct ggc acg tca gcc acc	624
Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr	
195 200 205	
ctg ggc gtc acc gga ctc cag act ggg gac gag gcc gat tat tac tgc	672
Leu Gly Val Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys	
210 215 220	

ES 2 370 051 T3

gga aca tgg gat agc agc ctg act gct gtg gtc ttc ggc gga ggg acc 720
 Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Thr Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
 225 230 235 240

aag ctg acc gtc cta ggt 738
 Lys Leu Thr Val Leu Gly
 245

<210> 72

<211> 246

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-311

10 <400> 72

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Tyr Asn Ser Gly His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Ile Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly
 115 120 125

Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
 130 135 140

Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr
 145 150 155 160

ES 2 370 051 T3

Ser Ser Asn Ile Gly Asp Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His Leu Pro
 165 170 175

Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 180 185 190

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr
 195 200 205

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

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Thr Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
 225 230 235 240

Lys Leu Thr Val Leu Gly
 245

<210> 73

<211> 741

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-325

10 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(741)

<223>

<400> 73

cag atg cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc 48
 Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga gac acc ttc agc agt tat 96
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ott gag tgg atg 144
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 15 35 40 45

ES 2 370 051 T3

gga ggg atc ttt ggt aca gca agc tac gca cag aag ttc cag ggc aga 192
 Gly Gly Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
 50 55 60

gtc acg att acc gcg gac gaa tcc acg agc aca gcc tac atg gag ctg 240
 Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu
 65 70 75 80

agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt gcg aga gga 288
 Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
 85 90 95

ggg atg gct aca aca ccg gga ctt gac tac tgg ggc cag gga acc ctg 336
 Gly Met Ala Thr Thr Pro Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

gtc acc gtc tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc 384
 Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly
 115 120 125

act ggc ggg tcg acg gac atc cag ttg acc cag tct cca gac tcc ctg 432
 Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
 130 135 140

gct gtg tct ctg ggc gag agg gcc acc atc aac tgc aag tcc agc cag 480
 Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln
 145 150 155 160

agt gtt tta tac agc tcc aac aat aag aac tac tta gct tgg tac cag 528
 Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
 165 170 175

cag aaa cca gga cag cct cct aag ctg ctc att tac tgg gca tct acc 576
 Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr
 180 185 190

cgg gaa tcc ggg gtc cct gac cga ttc agt ggc agc ggg tct ggg aca 624
 Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205

gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag gct gaa gat gtg gca gtt 672
 Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val
 210 215 220

tat tac tgt cag caa tat tat agt acc ccg ttg acg ttc ggc caa ggg 720
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly
 225 230 235 240

acc aag gtg gag atc aaa cgt 741
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 245

<210> 74

<211> 247

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-325

10 <400> 74

ES 2 370 051 T3

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly
 115 120 125

Thr Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
 130 135 140

Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln
 145 150 155 160

Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
 165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr
 180 185 190

Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly

ES 2 370 051 T3

225

230

235

240

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
245

<210> 75

<211> 753

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-353

10 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(753)

<223>

<400> 75

gaa gtg cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg 48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt aat tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

gct atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg cta gag tgg gtg 144
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

gca gtt ata tca tat gat gga ggt aat aaa tac tac gca gac tcc gtg 192
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aag ggc cga ttc acc atg tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg tat tat tgt 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga gat ttt tgg agt ggt tac tca atg gta gac tcc tac tac tac 336
Ala Arg Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Ser Met Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

tac atg gac gtg tgg ggc aag ggg acc acg gtc acc gtc tcg agc ggt 384
Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

15

ES 2 370 051 T3

acg ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg tcg acg gaa 432
 Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Glu
 130 135 140

acg aca ctc acg cag tcc cca ggc acc ctg tct ttg tct ccc ggg gaa 480
 Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
 145 150 155 160

aga gcc acc ctc tcc tgc aga gcc agt cag agt gtt agc aac acc ttc 528
 Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Thr Phe
 165 170 175

tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc 576
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 180 185 190

tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt ggc 624
 Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 195 200 205

agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag cct 672
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
 210 215 220

gaa gat ttt gca gcg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tcg ctc act 720
 Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
 225 230 235 240

ttc ggc cct ggg acc aaa gtg gat atc aaa cgt 753
 Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
 245 250

<210> 76

<211> 251

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-353

10 <400> 76

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

ES 2 370 051 T3

50
 Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Ser Met Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr
 100 105 110
 Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
 115 120 125
 Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Glu
 130 135 140
 Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
 145 150 155 160
 Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Thr Phe
 165 170 175
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 180 185 190
 Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 195 200 205
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
 210 215 220
 Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
 225 230 235 240
 Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
 245 250

<210> 77

<211> 780

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-361

10 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(780)

ES 2 370 051 T3

<223>

<400> 77

gag gtc cag ctg gta cag tct gga gca gaa gtg aaa aag ccc ggg gag	48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
1 5 10 15	
tct ctg aag atc tcc tgt aag gcc tct gga ttc agc ttt agc acc tat	96
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Thr Tyr	
20 25 30	
tgg atc ggc tgg gta cgc cag atg ccc ggg aaa ggc ctg gag tgg atg	144
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met	
35 40 45	
ggg atc atc tat cct gct gac tct gat acc aga tac agc cgg tcc ttc	192
Gly Ile Ile Tyr Pro Ala Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe	
50 55 60	
caa ggc cag gtc acc atc tca gcc gac aag tcc atc agc acc gcc tac	240
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr	
65 70 75 80	
ctg cag tgg agc agc ctg aag gcc tcg gac acc gcc atg tat tac tgt	288
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gcg aga ctc cga ggc ccc tat tac gat ttt tgg aat ggc tat cgg gag	336
Ala Arg Leu Arg Gly Pro Tyr Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Arg Glu	
100 105 110	
aca cat gat gct ttt aat gtg tgg ggc caa ggg aca atg gtc acc gtc	384
Thr His Asp Ala Phe Asn Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val	
115 120 125	
tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg	432
Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly	
130 135 140	
tcg acg gat gtt gtg atg act cag tct cca gac tcc ctg gct gtg tct	480
Ser Thr Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser	
145 150 155 160	
ctg ggc gag agg gcc acc atc aac tgc aag tcc agc cag aat att tta	528
Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Asn Ile Leu	
165 170 175	
gac aac tcc gac aat aag aac ttc tta gct tgg tac cag cag aaa cca	576
Asp Asn Ser Asp Asn Lys Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro	
180 185 190	
gga cag cct cct aaa ttg ctc att tac tgg gca tct gcc cgg gag tcc	624
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ala Arg Glu Ser	

ES 2 370 051 T3

195	200	205	
ggg gtc cct gac cga ttc agt ggc agc ggg tct ggg aca gat ttc act			672
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr			
210	215	220	
ctc acc atc agc agc ctg cag gct gaa gat gtg gca ctt tat tac tgt			720
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Leu Tyr Tyr Cys			
225	230	235	240
cag caa tat tat aat act ccc atc acc ttc ggt caa ggg aca cga ctg			768
Gln Gln Tyr Tyr Asn Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu			
	245	250	255
gag att aaa cgt			780
Glu Ile Lys Arg			
	260		

<210> 78

<211> 260

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-361

10 <400> 78

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu																	
1			5					10							15		
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Thr Tyr			20					25						30			
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met			35				40						45				
Gly Ile Ile Tyr Pro Ala Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe			50			55						60					
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr			65			70				75							80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys			85					90									95
Ala Arg Leu Arg Gly Pro Tyr Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Arg Glu			100					105									110

ES 2 370 051 T3

Thr His Asp Ala Phe Asn Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 115 120 125

Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly
 130 135 140

Ser Thr Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser
 145 150 155 160

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Asn Ile Leu
 165 170 175

Asp Asn Ser Asp Asn Lys Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 180 185 190

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ala Arg Glu Ser
 195 200 205

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 210 215 220

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Leu Tyr Tyr Cys
 225 230 235 240

Gln Gln Tyr Tyr Asn Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu
 245 250 255

Glu Ile Lys Arg
 260

<210> 79

<211> 774

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-374

10 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(774)

<223>

<400> 79

ES 2 370 051 T3

cag gtc acc ttg aag gag tct ggt cct acg ctg gtg aaa ccc aca cag	48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln	
1 5 10 15	
acc ctc acg ttg acc tgc acc ttc tct ggg ttc tca ctc agc act agt	96
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser	
20 25 30	
gga gtg ggt gtg ggc tgg atc cgt cag ccc cca gga aag gcc ctg gag	144
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu	
35 40 45	
tgg ctt gca gtc att tat tgg aat gat gat aag ctc tac agg cca tct	192
Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Leu Tyr Arg Pro Ser	
50 55 60	
ctg aag agc agg ctc acc atc acc aag gac acc tcc aaa aac cag gtg	240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val	
65 70 75 80	
gtc ctt aca atg acc aag atg gac cct gtg gac aca gcc aca tat tac	288
Val Leu Thr Met Thr Lys Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr	
85 90 95	
tgt gca cac aga cac cgt tac tat gat att agt ggt tat tac cgt ctc	336
Cys Ala His Arg His Arg Tyr Tyr Asp Ile Ser Gly Tyr Tyr Arg Leu	
100 105 110	
ttc tct gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca atg gtc acc gtc	384
Phe Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val	
115 120 125	
tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg	432
Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly	
130 135 140	
tcg acg cag tct gtc gtg acg cag ccg ccc tca gtg tct ggg gcc cca	480
Ser Thr Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro	
145 150 155 160	
ggg cag agg gtc acc atc tcc tgc act ggg agc agc tcc aac atc ggg	528
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly	
165 170 175	
gca ggt tat gat gta cac tgg tac cag cag ctt cca gga aca gcc ccc	576
Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro	
180 185 190	
aaa ctc ctc atc tat ggt aac agc aat cgg ccc tca ggg gtc cct gac	624
Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp	
195 200 205	
cga ttc tct ggc tcc aag tct ggc acc tca gcc tcc ctg gcc atc act	672
Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr	
210 215 220	
ggg ctc cag gct gag gat gag gct gat tat tac tgc cag tcc tat gac	720
Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp	
225 230 235 240	

ES 2 370 051 T3

agc agc ttg agt ggt tcg gtg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc 768
 Ser Ser Leu Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 245 250 255

cta ggt 774
 Leu Gly

<210> 80

<211> 258

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC04-374

10 <400> 80

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

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

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

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

Val Leu Thr Met Thr Lys Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala His Arg His Arg Tyr Tyr Asp Ile Ser Gly Tyr Tyr Arg Leu
 100 105 110

Phe Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 115 120 125

Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly
 130 135 140

Ser Thr Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro
 145 150 155 160

ES 2 370 051 T3

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
 165 170 175

Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro
 180 185 190

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
 195 200 205

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr
 210 215 220

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
 225 230 235 240

Ser Ser Leu Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 245 250 255

Leu Gly

<210> 81

<211> 24

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuCkappa

10 <400> 81

cactctccc ctgtgaagc tctt

24

<210> 82

<211> 23

15 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuClambda2

20 <400> 82

tgaacattct gtagggcca ctg

23

<210> 83

<211> 23

25 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuClambda7

30 <400> 83

agagcattct gcagggcca ctg

23

<210> 84

35 <211> 4941

ES 2 370 051 T3

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Vector PDV-C06

<400> 84

aagcttgcat gcaaattcta tttcaaggag acagtcataa tgaataacct attgcctacg	60
gcagccgctg gattggttatt actcgcggcc cagccggcca tggccgaggt gtttgactaa	120
tggggcgcgc ctcagggaac cctggtcacc gtctcgagcg gtacgggagg ttcaggcgga	180
accggcagcg gcaactggcgg gtcgacggaa attgtgctca cacagtctcc agccaccctg	240
tctttgtctc caggggaaag agccaccctc tcctgcaggg ccagtcagag tgtagcagc	300
tacttagcct ggtaccaaca gaaacctggc caggctccca ggctcctcat ctatgatgca	360
tccaacaggg ccaactggcat cccagccagg ttcagtggca gtgggtctgg gacagacttc	420
actctacca tcagcagcct agagcctgaa gatthttgag tttattactg tcagcagcgt	480
agcaactggc ctccggcttt cggcggaggg accaaggtgg agatcaaacg tgcggccgca	540
catcatcatc accatcacgg ggccgcatat accgatattg aatgaaccg cctgggcaaa	600
ggggccgcat agactggtga aagttgttta gcaaacctc atacagaaaa ttcatttact	660
aacgtctgga aagacgaaa aacttttagat cgttacgcta actatgaggg ctgtctgtgg	720
aatgctacag gcgttggtgt ttgtactggt gacgaaactc agtggttacgg tacatggggt	780
cctattgggc ttgctatccc tgaaaatgag ggtgggtggct ctgaggggtg cggttctgag	840

ES 2 370 051 T3

ggtggcggtt ctgagggtgg cggactaaa cctcctgagt acggtgatac acctattccg 900
 ggtatactt atatcaacce tctcgacggc acttatccgc ctggactga gcaaaacccc 960
 gctaatecta atccttctct tgaggagtct cagcctotta ataacttcat gtttcagaat 1020
 aataggttcc gaaaataggca ggggtgatta actgtttata cgggcaactgt tactcaaggc 1080
 actgaccccg ttaaaactta ttaccagtac actcctgtat catcaaaagc catgtatgac 1140
 gcttactgga acggtaaatt cagagactgc gctttccatt ctggctttaa tgaggatcca 1200
 ttcgtttgty aatatcaagg ccaatcgtct gacctgcctc aacctcctgt caatgctggc 1260
 ggcggctctg gtgggtggtc tgggtggcggc tctgagggty gcggctctga ggggtggcgg 1320
 tctgagggty gcggctctga ggggtggcggc tccgggtggc gctccgggtc cggtgathtt 1380
 gattatgaaa aaatggcaaa cgctaataag ggggctatga ccgaaaatgc cgatgaaaac 1440
 gcgctacagt ctgacgctaa aggcaaactt gattctgtcg ctactgatta cggtgctgct 1500
 atcgatgggt tcattgggtga cgtttccggc cttgctaatt gtaatgggtgc tactgggtgat 1560
 tttgctggct ctaattccca aatggctcaa gtcggtgacg gtgataattc acctttaatg 1620
 aataatttcc gtcaatattt accttctttg cctcagtcgg ttgaatgtcg cccttatgtc 1680
 tttggcgctg gtaaaccata tgaattttct attgattgtg acaaaataaa cttattccgt 1740
 ggtgtctttg cgtttctttt atatgttgcc acctttatgt atgtathttc gacgtttgct 1800
 aacatactgc gtaataagga gtcttaataa gaattcactg gccgtcgttt tacaacgtcg 1860
 tgactgggaa aacctggcg ttacceact taatgcctt gcagcacatc cccctttcgc 1920
 cagctggcgt aatagegaag aggcccgcac cgatgcctt tcccaacagt tgcgcagcct 1980
 gaatggcgaa tggcgctga tgcggathtt tctccttacg catctgtgcy gtatttcaca 2040
 ccgcatacgt caaagcaacc atagtacgcg ccctgtagcy gcgcattaag cgcggcgggt 2100
 gtgggtggtta cgcgcagcgt gaccgctaca cttgccagcy ccctagcgc cgtccctttc 2160
 gctttcttcc ctctctttct cggcacgttc gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgy 2220
 gggctccctt tagggttccg atttagtgct ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat 2280
 ttgggtgatg gttcacgtag tgggcatcgc ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg 2340
 ttggagtcca cgttctttaa tagtggactc ttgttccaaa ctggaacaac actcaaccct 2400
 atctcgggct attcttttga tttataaggg attttgccga tttcggccta ttggttaaaa 2460
 aatgagctga ttttaacaaaa atttaacgcg aattttaaca aaatattaac gtttacaatt 2520
 ttatgggtgca ctctcagtac aatctgctct gatgcgcgat agttaagcca gccccgacac 2580
 ccgccaacac ccgctgacgc gccctgacgg gcttgtctgc tcccggcatc cgcttacaga 2640
 caagctgtga ccgtctccgy gagctgcatt tgtcagaggt tttcaaccgc atcaaccgaaa 2700

ES 2 370 051 T3

cgcgcgagac gaaagggcct cgtgatacgc ctatTTTTat aggttaatgt catgataata 2760
 atggTTTTctt agacgtcagg tggcactTTTt cggggaaatg tgcgcggaac ccctatTTTgt 2820
 ttatTTTTtct aaatacattc aaatatgtat ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg 2880
 cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg agtattcaac atttccgtgt cgccttatt 2940
 ccTTTTTTtg cggcattTTTg ccttctgtt tttgctcacc cagaaacgct ggtgaaagta 3000
 aaagatgctg aagatcagtt gggTgcacga gtgggttaca tcgaactgga tctcaacagc 3060
 ggtaagatcc ttgagagttt tcgccccgaa gaacgTTTTc caatgatgag cactTTTaaa 3120
 gttctgctat gtggcgcggt attatcccgT attgacgccg ggcaagagca actcggTcgc 3180
 cgcatacact attctcagaa tgactTggTt gagtactcac cagtcacaga aaagcatctt 3240
 acggatggca tgacagtaag agaattatgc agtgctgcca taacatgag tgataacact 3300
 gcggccaact tacttctgac aacgatcggg ggaaccgaag agctaaccgc tTTTTtgac 3360
 aacatggggg atcatgtaac tcgccttgat cgtTgggaac cggagctgaa tgaagccata 3420
 ccaaacgacg agcgtgacac cacgatgcct gtagcaatgg caacaacgTt gcgcaaaacta 3480
 ttaactggcg aactacttac tctagcttcc cggcaacaat taatagactg gatggaggcg 3540
 gataaagttg caggaccact tctgcgctcg gcccttccgT ctggctggTt tattgctgat 3600
 aaatctggag ccggtgagcg tgggtctcgc ggtatcattg cagcactggg gccagatggt 3660
 aagccctccc gtatcgtagt tatctacacg acggggagtc aggcaactat ggatgaacga 3720
 aatagacaga tcgctgagat aggtgcctca ctgattaagc attggtaact gtcagaccaa 3780
 gtttactcat atatacttta gattgattta aaacttcatt tttaatTTaa aaggatctag 3840
 gtgaagatcc tTTTTgataa tctcatgacc aaaatccctt aacgtgagTt ttcgttccac 3900
 tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc 3960
 gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaacca ccgctaccag cggTggtttg tttgccggat 4020
 caagagctac caactctTTt tccgaaggta actggcttca gcagagcgca gataccaaat 4080
 actgtccttc tagtgtagcc gtagttaggc caccacttca agaactctgt agcaccgcct 4140
 acatacctcg ctctgctaata cctgttacca gtggctgctg ccagtggcga taagtctgt 4200
 cttaccgggt tggactcaag acgatagtta ccggataagg cgcagcggTc gggctgaacg 4260
 gggggTtctg gcacacagcc cagcttgagc cgaacgacct acaccgaact gagataccta 4320
 cagcgtgagc tatgagaaaag cgcacgctt cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg 4380
 gtaagcggca gggTcggaac aggagagcgc acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg 4440
 tatctttata gtctgtcgg gtttcgccac ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc 4500
 tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac gccagcaacg cggcctTTTT acggttctctg 4560
 gcTTTTgtcT ggcTTTTTgc tcaatgttc tttctgcgt tatccctga ttctgtggat 4620

ES 2 370 051 T3

aaccgtatta cgcctttga gtgagctgat accgctcgcc gcagccgaac gaccgagcgc 4680
 agcgagtcag tgagcgagga agcggaagag cgccaatac gcaaaccgcc tctccccgcg 4740
 cgttggccga ttcattaatg cagctggcac gacaggtttc ccgactggaa agcgggcagt 4800
 gagcgcaacg caattaatgt gagttagctc actcattagg caccccaggc tttacacttt 4860
 atgcttccgg ctcgtatggt gtgtggaatt gtgagcggat aacaatttca cacaggaaac 4920
 agctatgacc atgattacgc c 4941

<210> 85

<211> 24

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HuClgG

10 <400> 85

gtccaccttg gtgtgctgg gctt

24

<210> 86

<211> 669

15 <212> PRT

<213> Virus del Nilo occidental

<400> 86

Met Val Thr Leu Ser Asn Phe Gln Gly Lys Val Met Met Thr Val Asn
 1 5 10 15

Ala Thr Asp Val Thr Asp Val Ile Thr Ile Pro Thr Ala Ala Gly Lys
 20 25 30

Asn Leu Cys Ile Val Arg Ala Met Asp Val Gly Tyr Met Cys Asp Asp
 35 40 45

Thr Ile Thr Tyr Glu Cys Pro Val Leu Ser Ala Gly Asn Asp Pro Glu
 50 55 60

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

ES 2 370 051 T3

Arg Cys Thr Lys Thr Arg His Ser Arg Arg Ser Arg Arg Ser Leu Thr
85 90 95

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

Met Asp Ser Thr Lys Ala Thr Arg Tyr Leu Val Lys Thr Glu Ser Trp
115 120 125

Ile Leu Arg Asn Pro Gly Tyr Ala Leu Val Ala Ala Val Ile Gly Trp
130 135 140

Met Leu Gly Ser Asn Thr Met Gln Arg Val Val Phe Val Val Leu Leu
145 150 155 160

Leu Leu Val Ala Pro Ala Tyr Ser Phe Asn Cys Leu Gly Met Ser Asn
165 170 175

Arg Asp Phe Leu Glu Gly Val Ser Gly Ala Thr Trp Val Asp Leu Val
180 185 190

Leu Glu Gly Asp Ser Cys Val Thr Ile Met Ser Lys Asp Lys Pro Thr
195 200 205

Ile Asp Val Lys Met Met Asn Met Glu Ala Ala Asn Leu Ala Glu Val
210 215 220

Arg Ser Tyr Cys Tyr Leu Ala Thr Val Ser Asp Leu Ser Thr Lys Ala
225 230 235 240

Ala Cys Pro Thr Met Gly Glu Ala His Asn Asp Lys Arg Ala Asp Pro
245 250 255

Ala Phe Val Cys Arg Gln Gly Val Val Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly
260 265 270

Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly Ser Ile Asp Thr Cys Ala Lys Phe Ala
275 280 285

Cys Ser Thr Lys Ala Ile Gly Arg Thr Ile Leu Lys Glu Asn Ile Lys
290 295 300

Tyr Glu Val Ala Ile Phe Val His Gly Pro Thr Thr Val Glu Ser His
305 310 315 320

Gly Asn Tyr Ser Thr Gln Val Gly Ala Thr Gln Ala Gly Arg Phe Ser
325 330 335

ES 2 370 051 T3

Ile Thr Pro Ala Ala Pro Ser Tyr Thr Leu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly
 340 345 350

Glu Val Thr Val Asp Cys Glu Pro Arg Ser Gly Ile Asp Thr Asn Ala
 355 360 365

Tyr Tyr Val Met Thr Val Gly Thr Lys Thr Phe Leu Val His Arg Glu
 370 375 380

Trp Phe Met Asp Leu Asn Leu Pro Trp Ser Ser Ala Gly Ser Thr Val
 385 390 395 400

Trp Arg Asn Arg Glu Thr Leu Met Glu Phe Glu Glu Pro His Ala Thr
 405 410 415

Lys Gln Ser Val Ile Ala Leu Gly Ser Gln Glu Gly Ala Leu His Gln
 420 425 430

Ala Leu Ala Gly Ala Ile Pro Val Glu Phe Ser Ser Asn Thr Val Lys
 435 440 445

Leu Thr Ser Gly His Leu Lys Cys Arg Val Lys Met Glu Lys Leu Gln
 450 455 460

Leu Lys Gly Thr Thr Tyr Gly Val Cys Ser Lys Ala Phe Lys Phe Leu
 465 470 475 480

Gly Thr Pro Ala Asp Thr Gly His Gly Thr Val Val Leu Glu Leu Gln
 485 490 495

Tyr Thr Gly Thr Asp Gly Pro Cys Lys Val Pro Ile Ser Ser Val Ala
 500 505 510

Ser Leu Asn Asp Leu Thr Pro Val Gly Arg Leu Val Thr Val Asn Pro
 515 520 525

Phe Val Ser Val Ala Thr Ala Asn Ala Lys Val Leu Ile Glu Leu Glu
 530 535 540

Pro Pro Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Val Val Gly Arg Gly Glu Gln Gln
 545 550 555 560

Ile Asn His His Trp His Lys Ser Gly Ser Ser Ile Gly Lys Ala Phe
 565 570 575

Thr Thr Thr Leu Lys Gly Ala Gln Arg Leu Ala Ala Leu Gly Asp Thr

ES 2 370 051 T3

580

585

590

Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Val Phe Thr Ser Val Gly Lys
595 600 605

Ala Val His Gln Val Phe Gly Gly Ala Phe Arg Ser Leu Phe Gly Gly
610 615 620

Met Ser Trp Ile Thr Gln Gly Leu Leu Gly Ala Leu Leu Leu Trp Met
625 630 635 640

Gly Ile Asn Ala Arg Asp Arg Ser Ile Ala Leu Thr Phe Leu Ala Val
645 650 655

Gly Gly Val Leu Leu Phe Leu Ser Val Asn Val His Ala
660 665

<210> 87

<211> 23

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador CMV-Spe

10 <400> 87

ccatgttgac atgattatt gac

23

<210> 88

<211> 26

15 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador WNV-E-95 REV

20 <400> 88

gctctagact tgccgatgct gctgcc

26

<210> 89

<211> 40

25 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador clefsmaquWNV

30 <400> 89

ggaattcagc atggcccagg tgaccctgag caacttcag

40

<210> 90

<211> 26

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 370 051 T3

<223> Cebador inverso WNVmychis

<400> 90

gactagtcaa ctcaatgggtg atgggtg

26

5 <210> 91

<211> 6760

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Vector pSyn-C18-HCgammal

<400> 91

ctagcacc aa gggccccagc gtggtccccc tggccccag cagcaagagc accagcggcg 60

gcacagccgc cctgggctgc ctggtgaagg actacttccc cgagcccgtg accgtgaget 120

ggaacagcgg cgccttgacc agcggcgtgc acaccttccc cgccgtgctg cagagcagcg 180

gcctgtacag cctgagcagc gtggtgaccg tgcccagcag cagcctgggc acccagacct 240

acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaaacgc gtggagccca 300

agagctgcga caagaccac acctgcccc cctgccctgc ccccagctg ctgggcggac 360

cctccgtgtt cctggtcccc cccaagccca aggacaccct catgatcagc cggacccccg 420

aggtgacctg cgtggtgggtg gacgtgagcc acgaggacc cagaggtgaag ttcaactggt 480

ES 2 370 051 T3

acgtggacgg cgtggaggtg cacaacgcca agaccaagcc ccgggaggag cagtacaaca 540
 gcacctaccg ggtggtgagc gtgctcaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaagg 600
 agtacaagtg caaggtgagc aacaaggccc tgctgcccc catcgagaag accatcagca 660
 aggccaaggg ccagccccgg gagccccagg tgtacaccct gccccccagc cgggaggaga 720
 tgaccaagaa ccaggtgtcc ctcacctgtc tggatgaagg cttctacccc agcgacatcg 780
 ccgtggagtg ggagagcaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc ccccctgtgc 840
 tggacagcga cggcagcttc ttctgtaca gcaagctcac cgtggacaag agccggtggc 900
 agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgagc cctgcacaac cactacacc 960
 agaagagcct gagcctgagc cccggcaagt gataatctag agggcccgtt taaaccgct 1020
 gatcagcctc gactgtgcct tctagtgtcc agccatctgt tgtttgcccc tccccctgc 1080
 cttccttgac cctggaaggc gccactocca ctgtcctttc ctaataaaat gaggaaattg 1140
 catcgattg tctgagtagg tgcatttcta ttctgggggg tggggtgggg caggacagca 1200
 agggggagga ttgggaagac aatagcaggc atgctgggga tgcggtgggc tctatggctt 1260
 ctgagcgga aagaaccagc tggggctcta ggggtatcc ccacgcgccc tgtagcggcg 1320
 cattaagcgc ggcgggtgtg gtggttacgc gcagcgtgac cgctacactt gccagcggc 1380
 tagcggcgc tccttctgct ttcttccctt cttttctcgc cacgttcgcc ggctttcccc 1440
 gtcaagctct aatcggggg ctccctttag ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg 1500
 acccaaaaa acttgattag ggtgatggtt cacgtagtgg gccatgccc tgatagacgg 1560
 tttttgccc tttgacgtt gagtccacgt tctttaatag tggactcttg ttccaaactg 1620
 gaacaacact caaccctatc tcggtctatt cttttgattt ataagggatt ttgccgattt 1680
 cggcctattg gtaaaaaat gagctgattt acaaaaaatt taacgcgaat taattctgtg 1740
 gaatgtgtg cagttaggtt gtgaaagtc cccaggctcc ccagcaggca gaagtatgca 1800
 aagcatgcat ctcaattagt cagcaaccag gtgtggaaag tccccaggct ccccagcagg 1860
 cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc atagtccgc ccctaactcc 1920
 gccatcccc cccctaactc cgcccagttc cgcccattct ccgccccatg gctgactaat 1980
 ttttttatt tatgcagagg ccgaggccgc ctctgcctct gagctattcc agaagtagtg 2040
 aggaggctt tttggaggcc taggcttttg caaaaagctc ccgggagctt gtatatccat 2100
 tttcggatct gatcaagaga caggatgagg atcgtttcgc atgattgaac aagatggatt 2160
 gcacgcaggt tctccggccg cttgggtgga gaggctattc ggctatgact gggcacaaca 2220
 gacaatcggc tgctctgatg ccgccgtgtt ccggctgtca gcgcaggggc gcccggttct 2280
 ttttgtcaag accgacctgt ccggtgcctt gaatgaactg caggacgagg cagcgcggct 2340
 atcgtggctg gccacgacgg gcgttccttg cgcagctgtg ctgcagcttg tcaactgaagc 2400

ES 2 370 051 T3

gggaagggac tggctgctat tgggcgaagt gccggggcag gatctcctgt catctcacct 2460
 tgctcctgcc gagaaagtat ccatcatggc tgatgcaatg cggcggctgc atacgcttga 2520
 tccggtacc tgcccattcg accaccaagc gaaacatcgc atcgagcag cactactcg 2580
 gatggaagcc ggtcttgctg atcaggatga tctggacgaa gagcatcagg ggctcgcgcc 2640
 agccgaactg ttcgccaggc tcaagggcgc catgcccgc ggcgaggatc tcgtcgtgac 2700
 ccatggcgat gcctgcttgc cgaatatcat ggtggaaaat ggcgctttt ctggattcat 2760
 cgactgtggc cggtgggtg tggcggaccg ctatcaggac atagcgttgg ctaccctgga 2820
 tattgctgaa gagcttgccg gcgaatgggc tgaccgcttc ctctgtcttt acggtatcgc 2880
 cgctcccgat tcgcagcgc tgccttcta tgccttctt gacgagttct tctgagcggg 2940
 actctggggg tgcgaatgac cgaccaagc acgcccacc tgccatcacg agatttcgat 3000
 tccaccgccc ccttctatga aagggtgggc ttcggaatcg tttccggga cgcggctgg 3060
 atgatcctcc agcgcgggga tctcatgctg gagttcttcg cccaccccaa cttgtttatt 3120
 gcagcttata atggttacia ataaagcaat agcatcacia atttcacaaa taaagcattt 3180
 ttttcaactg attctagttg tggtttgtcc aaactcatca atgtatctta tcatgtctgt 3240
 ataccgtcga cctctagcta gagcttgccg taatcatggt catagctggt tctgtgtgga 3300
 aattgttata cgctcacaat tccacacaac atacgagccg gaagcataaa gtgtaaagcc 3360
 tgggggtgct aatgagtgag ctaactcaca ttaattgctg tgcgctcact gcccgctttc 3420
 cagtcgggaa acctgtcgtg ccagctgcat taatgaatcg gccaacgcgc ggggagaggc 3480
 ggtttgcgta ttgggogctc ttccgcttcc tcgctcactg actcgtcgcg ctccggtcgtt 3540
 cggctgcggc gagcggatc agctcaactca aaggcggtaa tacggttata cacagaatca 3600
 ggggataacg caggaaagaa catgtgagca aaaggccagc aaaaggccag gaaccgtaaa 3660
 aaggccgctg tgctggcggt tttccatagg ctccgcccc ctgacgagca tcacaaaaat 3720
 cgacgctcaa gtcagaggtg gcgaaacccg acaggactat aaagatacca ggcgtttccc 3780
 cctggaagct ccctcgtgcg ctctcctggt ccgaccctgc cgcttaccgg atacctgtcc 3840
 gcctttctcc cttcgggaag cgtggcgctt tctcatagct cacgctgtag gtatctcagt 3900
 tcggtgtagg tcgttcgctc caagctgggc tgtgtgcacg aacccccgt tcagcccgc 3960
 cgctgcgcct tatccggtaa ctatcgtctt gagtccaacc cggtaaagaca cgacttatcg 4020
 ccaactggcag cagccactgg taacaggatt agcagagcga ggtatgtagg cgggtctaca 4080
 gagttcttga agtggtggcc taactacggc taactagaa gaacagtatt tggtatctgc 4140
 gctctgctga agccagttac cttcggaaaa agagttggta gctcttgatc cggcaaaaa 4200
 accaccgctg gtagcgggtt tttgtttgc aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaagga 4260

ES 2 370 051 T3

tctcaagaag atcctttgat cttttctacg gggctctgacg ctcagtggaa cgaaaactca 4320
 cgtaagggga ttttggtcat gagattatca aaaaggatct tcacctagat ccttttaaat 4380
 taaaaatgaa gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc tgacagttac 4440
 caatgcttaa tcagtgaggc acctatctca gcgatctgtc tatttcgttc atccatagtt 4500
 gcctgactcc ccgtcgtgta gataactacg atacgggagg gcttaccatc tggccccagt 4560
 gctgcaatga taccgcgaga cccacgctca ccggtccag atttatcagc aataaaccag 4620
 ccagccggaa gggccgagcg cagaagtggc cctgcaactt tatccgcctc catccagtct 4680
 attaattggt gccgggaagc tagagtaagt agttcgccag ttaatagttt gcgcaacggt 4740
 gttgccattg ctacagggcat cgtggtgtca cgctcgtcgt ttggtatggc ttcattcagc 4800
 tccggttccc aacgatcaag gcgagttaca tgatccccc tggtgtgcaa aaaagcgggt 4860
 agctccttcg gtcctccgat cgttgcgaga agtaagtgg ccgcagtgtt atcactcatg 4920
 gttatggcag cactgcataa ttctcttact gtcatgccat ccgtaagatg cttttctgtg 4980
 actggtgagt actcaaccaa gtcattctga gaatagtgta tgcggcgacc gagttgctct 5040
 tgccccgct caatacggga taataccgcg ccacatagca gaactttaa agtgctcatc 5100
 attgaaaac gttcttcggg gcgaaaactc tcaaggatct taccgctgtt gagatccagt 5160
 tcgatgtaac cactcgtgc acccaactga tcttcagcat cttttacttt caccagcgtt 5220
 tctgggtgag caaaaacagg aaggcaaaat gccgcaaaaa agggaataag ggcgacacgg 5280
 aaatggtgaa tactcatact cttcctttt caatattatt gaagcattta tcagggttat 5340
 tgtctcatga gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa ataaacaaat aggggttccg 5400
 cgcacatttc cccgaaaagt gccacctgac gtcgacggat cgggagatct cccgatcccc 5460
 tatggtgcac tctcagtaca atctgctctg atgccgata gtttaagccag tatctgctcc 5520
 ctgcttgtgt gttggaggtc gctgagtagt gcgagagcaa aatttaagct acaacaaggc 5580
 aaggcttgac cgacaattgc atgaagaatc tgcttagggg taggcgtttt gcgctgcttc 5640
 gctagggtgt caatattggc cattagccat attattcatt ggttatatag cataaatcaa 5700
 tattggctat tggccattgc atacgttgta tccatatcat aatatgtaca tttatattgg 5760
 ctcatgtcca acattaccgc catggtgaca ttgattattg actagttatt aatagtaatc 5820
 aattacgggg tcattagttc atagcccata tatggagttc cgcgttacat aacttacggt 5880
 aaatggcccg cctggctgac cgcccaacga cccccgcca ttgacgtcaa taatgacgta 5940
 tgttoccata gtaacgcaa tagggacttt ccattgacgt caatgggtgg agtatttacg 6000
 gtaaactgcc cacttgacg tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc ccctattga 6060
 cgtaaatgac ggtaaatggc ccgcctggca ttatgccag tacatgacct tatgggactt 6120
 tcctacttgg cagtacatct acgtattagt catcgctatt accatggtga tgcggttttg 6180

ES 2 370 051 T3

gcagtacatc aatgggcggtg gatagcgggtt tgactcacgg ggatttccaa gtctccaccc 6240
cattgacgtc aatgggagtt tgttttgga ccaaaatcaa cgggactttc caaaatgtcg 6300
taacaactcc gcccattga cgcaaatggg cggtaggcgt gtacgggtggg aggtctatat 6360
aagcagagct cgtttagtga accgtcagat cgctggaga cgccatccac gctgttttga 6420
cctccataga agacaccggg accgatccag cctccgccc cggaacggg gcattggaag 6480
ctggcctgga tggcctgact ctcttaggta gccttgaga agttggctgt gaggcactgg 6540
gcaggtaatg atcaagggtt caagacaggt ttaaggagat caatagaaac tgggcttgtc 6600
gagacagaga agactcttgc gttctgata ggcacctatt ggtcttactg acatccactt 6660
tgctttctc tccacaggtg tccactcca gttcaattac agctcgccac catggcctgc 6720
cccggcttcc tgtgggcctt ggtgatcagc acctgcctgg 6760

<210> 92

<211> 6267

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Vector pSyn-C05-Ckappa

10 <400> 92

gacggatcgg gagatctccc gatcccctat ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg 60
ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggctcgt gagtagtgcg 120
cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgttaa ttaacatgaa 180
gaatctgctt agggtttagc gttttgcgct gcttcgctag gtggtaata ttggccatta 240
gccatattat tcattgggta tatagcataa atcaatattg gctattggcc attgcatacg 300
ttgtatccat atcataatat gtacatttat attggctcat gtccaacatt accgccatgt 360
tgacattgat tattgactag ttattaatag taatcaatta cggggtcatt agttcatagc 420
ccatatatgg agttccgctg tacataactt acggtaaattg gcccgctgg ctgaccgccc 480
aacgaccccc gccattgac gtcaataatg acgtatgttc ccatagtaac gccaataggg 540
actttccatt gacgtcaatg ggtggagtat ttacggtaaa ctgcccactt ggcagtacat 600
caagtgtatc atatgccaag tacgccccct attgacgtca atgacggtaa atggcccgcc 660
tggcattatg ccagtacat gaccttatgg gactttccta cttggcagta catctacgta 720
ttagtcatcg ctattacat ggtgatgcgg ttttggcagt acatcaatgg gcgtggatag 780

ES 2 370 051 T3

cggtttgact cacggggatt tccaagtctc caccccattg acgtcaatgg gagtttgttt 840
 tggcaccaaa atcaacggga ctttccaaaa tgtcgtaca actccgcccc attgacgcaa 900
 atgggaggta ggcgtgtacg gtgggaggtc tatataagca gagctcgttt agtgaaccgt 960
 cagatcgctt ggagacgcca tccacgctgt tttgacctcc atagaagaca ccgggaccga 1020
 tccagcctcc gcgccggga acggtgcatt ggaatcgatg actctcttag gtagccttgc 1080
 agaagttggt cgtgaggcac tgggcaggta agtatcaagg ttacaagaca ggtttaagga 1140
 gatcaataga aactgggctt gtcgagacag agaagactct tgcgtttctg ataggcacct 1200
 attggtctta ctgacatcca ctttgccttt ctctccacag gtgtccactc ccagttcaat 1260
 tacagctcgc caccatggcc tgccccggct tctgtgggc cctggtgatc agcacctgcc 1320
 tcgagttcag cggccctaag cggaccgtgg ccgctcccag cgtgttcac cccccccct 1380
 ccgacgagca gctgaagagc ggcaccgcca gcgtggtgtg cctgctgaac aacttctacc 1440
 cccgggaggc caaggtgcag tggaaagtgg acaacgcctt gcagagcggc aacagccagg 1500
 agagcgtgac cgagcaggac agcaaggact ccacctacag cctgagcagc accctcacc 1560
 tgagcaaggc cgactacgag aagcacaagg tgtacgcctg cgaggtgacc caccagggcc 1620
 tgagcagccc cgtgaccaag agcttcaacc ggggcgagtg ttaatagact taagtttaa 1680
 ccgctgatca gcctcgactg tgccttctag ttgccagcca tctgttgttt gccctcccc 1740
 cgtgccttcc ttgacctgg aaggtgccac tcccactgtc ctttctaat aaaatgagga 1800
 aattgcatcg cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg gggggtggg tgggacagga 1860
 cagcaagggg gaggattggg aagacaatag caggcatgct ggggatgcgg tgggctctat 1920
 ggcttctgag gcggaagaa ccagctgggg ctctaggggg tatccccacg cgcctgtag 1980
 cggcgcatta agcgcggcgg gtgtggtggt tacgcgcagc gtgaccgcta cacttgccag 2040
 cgcctagcg cccgctcctt tcgctttctt cccttcttt ctcgccacgt tcgcccgtt 2100
 tccccgtcaa gctctaaatc ggggctccc tttagggttc cgatttagtg ctttacggca 2160
 cctcgacccc aaaaaacttg attaggtga tggttcacgt agtgggcat cgcctgata 2220
 gacggttttt cgcctttga cgttgagtc cacgttcttt aatagtggac tctgttcca 2280
 aactggaaca aactcaacc ctatctcggc ctattctttt gatttataag ggattttggc 2340
 catttcggc tattggttaa aaaatgagct gatttaaca aaatttaacg cgaattaatt 2400
 ctgtggaatg tgtgtcagtt aggtgtgga aagtccccag gctccccagc aggcagaagt 2460
 atgcaaagca tgcatctcaa ttagtcagca accaggtgtg gaaagtcccc aggctcccc 2520
 gcaggcagaa gtatgcaaag catgcatctc aattagtcag caaccatagt cccgcccta 2580
 actccgcca tcccgcctt aactccgcc agttccgcc attctccgcc ccatggctga 2640
 ctaatttttt ttatttatgc agaggccag gcgcctctg cctctgagct attccagaag 2700

ES 2 370 051 T3

tagtgaggag gcttttttgg aggcctaggc ttttgcaaaa agctcccggg agcttgata 2760
tccattttcg gatctgatca gcacgtgatg aaaaagcctg aactcaccgc gacgtctgtc 2820
gagaagtttc tgatcgaaaa gttcgacagc gtctccgacc tgatgcagct ctgggagggc 2880
gaagaatctc gtgctttcag cttcgatgta ggagggcgtg gatatgtcct gcgggtaaat 2940
agctgcgccg atggtttcta caaagatcgt tatgtttatc ggcactttgc atcgcccgcg 3000
ctcccgatc cgaagtgtc tgacattggg gaattcagcg agagcctgac ctattgcac 3060
tcccgcctg cacaggggtg cacgttgcaa gacctgcctg aaaccgaact gcccgctgtt 3120
ctgcagcccg tcgaggaggc catggatgcg atcgctgcgg ccgatcttag ccagacgagc 3180
gggttcggcc cattcggacc acaaggaatc ggtcaataca ctacatggcg tgatttcata 3240
tgcgcgattg ctgatcccca tgtgtatcac tggcaaactg tgatggacga caccgtcagt 3300
gcgtccgtcg cgcaggctct cgatgagctg atgttttggg ccgaggactg ccccgaaagtc 3360
cggcacctcg tgcacgcgga tttcggtcc aacaatgtcc tgacggacaa tggccgcata 3420
acagcggta ttgactggag cgaggcgatg ttcggggatt cccaatacga ggtcgccaac 3480
atcttcttct ggaggccgtg gttggcttgt atggagcagc agacgcgcta ctccgagcgg 3540
aggcatccgg agcttgacag atcgcccgcg ctccgggctg atatgctccg cattggtctt 3600
gaccaactct atcagagctt ggttgacggc aatttcgatg atgcagcttg ggcgcagggt 3660
cgatgcgacg caatcgtccg atccggagcc gggactgtcg ggcgtacaca aatcgcccgc 3720
agaagcggcg ccgtctggac cgatggctgt gtagaagtac tcgccgatag tggaaaccga 3780
cgccccagca ctcgtccgag ggcaaaggaa tagcacgtgc tacgagattt cgattccacc 3840
gccgccttct atgaaagggt gggcttcgga atcgttttcc gggacgccgg ctggatgatc 3900
ctccagcgcg gggatctcat gctggagttc ttcgcccacc ccaacttggt tattgcagct 3960
tataatgggt acaaataaag caatagcacc acaaatttca caaataaagc attttttca 4020
ctgcattcta gttgtggttt gtccaaactc atcaatgtat ctatcatgt ctgtataaccg 4080
tcgacctcta gctagagctt ggcgtaatca tggatcatag tgtttcctgt gtgaaattgt 4140
tatccgctca caattccaca caacatacga gccggaagca taaagtgtaa agcctggggg 4200
gcctaatgag tgagctaact cacattaatt gcgttgcgct cactgcccgc tttccagtcg 4260
ggaaacctgt cgtgccagct gcattaatga atcgccaac gcgcggggag aggcggtttg 4320
cgtattgggc gctcttcgc ttcctcgtc actgactcgc tgcgctcggg cgttcggctg 4380
cggcgagcgg tatcagctca ctcaaaggcg gtaatacggg tatccacaga atcaggggat 4440
aacgcaggaa agaacatgtg agcaaaaggc cagcaaaagg ccaggaaccg taaaaaggcc 4500
gcgttgctgg cgtttttcca taggctccgc ccccctgacg agcatcacia aaatcgacgc 4560

ES 2 370 051 T3

tcaagtcaga ggtggcgaaa cccgacagga ctataaagat accaggcggt tccccctgga 4620
 agtccccctcg tgcgctctcc tgttccgacc ctgccgctta cgggatacct gtccgccttt 4680
 ctcccctcgg gaagcgtggc gctttctcat agctcacgct gtaggtatct cagttcggtg 4740
 taggtcggtc gtcceaagct gggctgtgtg cacgaacccc ccgttcagcc cgaccgctgc 4800
 gccttatccg gtaactatcg tcttgagtcc aacccggtaa gacacgactt atcgccactg 4860
 gcagcagcca ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg taggcgggtg tacagagttc 4920
 ttgaagtggg gccctaacta cggctacact agaagaacag tatttggtat ctgcgctctg 4980
 ctgaagccag ttaccttcgg aaaaagagtt ggtagctctt gatccggcaa acaaaccacc 5040
 gctggtagcg gttttttgt ttgcaagcag cagattacgc gcagaaaaaa aggatctcaa 5100
 gaagatcctt tgatcttttc tacggggtct gacgctcagt ggaacgaaaa ctcacgtaa 5160
 gggattttg tcatgagatt atcaaaaagg atcttcacct agatcctttt aaattaaaaa 5220
 tgaagtttta aatcaatcta aagtatatat gagtaaactt ggtctgacag ttaccaatgc 5280
 ttaatcagtg aggcacctat ctcagcgatc tgtctatttc gttcatccat agttgcctga 5340
 ctccccgctg tntagataac tacgatacgg gagggcttac catctggccc cagtgcctgca 5400
 atgataccgc gagaccacg ctcaccggct ccagatttat cagcaataaa ccagccagcc 5460
 ggaaggggcg agcgcagaag tggctctgca actttatccg cctccatcca gtctattaat 5520
 tgttgccggg aagctagagt aagtagttcg ccagttaata gtttgcgcaa cgttgttgcc 5580
 attgctacag gcatcgtggt gtcacgctcg tcgtttggta tggcttcatt cagctccggt 5640
 tcccacgat caaggcgagt tacatgatcc ccatgttgt gcaaaaaagc ggttagctcc 5700
 ttcggtctct cgatcgttgt cagaagtaag ttggccgag tgttatact catggttatg 5760
 gcagcactgc ataattctct tactgtcatg ccatccgtaa gatgcttttc tgtgactggt 5820
 gagtactcaa ccaagtcatt ctgagaatag tgtatgcggc gaccgagttg ctcttgcccg 5880
 gcgtcaatac gggataatac cgcgccacat agcagaactt taaaagtgct catcattgga 5940
 aaacgttctt cggggcgaaa actctcaagg atcttaccgc tgttgagatc cagttcgatg 6000
 taaccactc gtgcacccaa ctgatcttca gcatctttta ctttcaccag cgtttctggg 6060
 tgagcaaaaa caggaaggca aatgccgca aaaaaggaa taaggcgac acggaatgt 6120
 tgaatactca tactcttctt tttcaatat tattgaagca tttatcaggg ttattgtctc 6180
 atgagcggat acatatttga atgtatttag aaaaataaac aataggggt tccgcgaca 6240
 tttccccgaa aagtgcacc tgacgtc 6267

<210> 93
 <211> 6283
 5 <212> ADN

ES 2 370 051 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Vector pSyn-C04-Clambda

5

<400> 93

gacggatcgg gagatctccc gatcccctat ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg	60
ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtggt ggaggctcgt gagtagtgcg	120
cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgttaa ttaacatgaa	180
gaatctgctt agggttagtc gttttgcgct gcttcgctag gtgggtcaata ttggccatta	240
gccatattat tcattgggta tatagcataa atcaatattg gctattggcc attgcatacg	300
ttgtatccat atcataatat gtacatttat attggctcat gtccaacatt accgccatgt	360
tgacattgat tattgactag ttattaatag taatcaatta cggggtcatt agttcatagc	420
ccatataatg agttccgctg tacataactt acggtaaatg gcccgctgg ctgaccgcc	480
aacgaccccc gccattgac gtcaataatg acgtatgttc ccatagtaac gccaataggg	540
actttccatt gacgtcaatg ggtggagtat ttacggtaaa ctgccactt ggcagtacat	600
caagtgtatc atatgccaag tacgccccct attgacgtca atgacggtaa atggcccgcc	660
tggcattatg ccagtacat gaccttatgg gactttccta cttggcagta catctacgta	720
ttagtcatcg ctattaccat ggtgatgcgg ttttggcagt acatcaatgg gcgtggatag	780
cggtttgact cacggggatt tccaagtctc caccccattg acgtcaatgg gagtttgttt	840
tggcaccaaa atcaacggga ctttccaaaa tgtcgtaca actccgcccc attgacgcaa	900
atgggaggta ggcgtgtacg gtgggaggtc tatataagca gagctcgttt agtgaaccgt	960
cagatgcctt ggagacgcca tccacgctgt tttgacctc atagaagaca ccgggaccga	1020
tccagcctcc gcggccggga acggtgcatt ggaatcgatg actctcttag gtagccttgc	1080
agaagttggt cgtgaggcac tgggcaggta agtatcaagg ttacaagaca ggtttaagga	1140
gatcaataga aactgggctt gtcgagacag agaagactct tgcgtttctg ataggcacct	1200
attggtctta ctgacatcca ctttgccctt ctctccacag gtgtccactc ccagttcaat	1260
tacagctcgc caccatggcc tgccccggtt tcctgtgggc cctggtgatc agcacctgcc	1320
tcgagatccc cggaccgctg ccgcaagctt accgtgctgg gccagcccaa ggccgctccc	1380
agcgtgacct tgttcccccc ctctccgag gagctgcagg ccaacaaggc caccctggtg	1440
tgctcatca gcgacttcta cctggcgccc gtgaccgtgg cctggaaggc cgacagcagc	1500
cccgtgaagg ccggcgtgga gaccaccacc cccagcaagc agagcaacaa caagtacgcc	1560

ES 2 370 051 T3

gccagcagct acctgagcct ccccccgag cagtggaaga gccaccggag ctacagctgc 1620
 caggtgaccc acgagggcag caccgtggag aagaccgtgg ccccaccga gtgcagctaa 1680
 tagacttaag tttaaaccgc tgatcagcct cgactgtgcc ttctagttgc cagccatctg 1740
 ttgtttgccc ctccccgtg ccttccttga ccttgaaggg tgccactccc actgtccttt 1800
 cctaataaaa tgaggaaatt gcatcgcatt gtctgagtag gtgtcattct attctggggg 1860
 gtgggggtggg gcaggacagc aagggggagg attggaaga caatagcagg catgctgggg 1920
 atgcbggggg ctctatggct tctgaggcgg aaagaaccag ctggggctct agggggatc 1980
 cccacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga 2040
 ccgctacact tgccagcggc ctagecggcg ctcttttcgc tttcttcctt tctttctcg 2100
 ccacgttcgc cggttttccc cgtcaagctc taaatcgggg gctcccttta gggttccgat 2160
 ttagtgcttt acggcacctc gacccccaaa aacttgatta gggtagtggt tcacgtagtg 2220
 ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacggt ggagtccacg ttctttaata 2280
 gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaaccctat ctcbgtctat tcttttgatt 2340
 tataagggat tttggccatt tcggcctatt ggttaaaaa tgagctgatt taacaaaaat 2400
 ttaacgcgaa ttaattctgt ggaatgtgtg tcagttaggg tgtggaaagt cccaggtc 2460
 cccagcaggc agaagtatgc aaagcatgca tctcaattag tcagcaacca ggtgtggaaa 2520
 gtccccaggc tccccagcag gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt agtcagcaac 2580
 catagtcccg ccctaactc cgcccatccc gccctaact ccgccagtt ccgccattc 2640
 tccgcccatt ggctgactaa ttttttttat ttatgcagag gccgaggccg cctctgcctc 2700
 tgagctattc cagaagtagt gaggaggctt ttttgaggc ctaggctttt gcaaaaagct 2760
 cccgggagct tgtatatcca ttttcggatc tgatcagcac gtgatgaaaa agcctgaact 2820
 caccgcgacg tctgtcgaga agtttctgat cgaagagttc gacagcgtct ccgacctgat 2880
 gcagctctcg gagggcgaag aatctcgtgc tttcagcttc gatgtaggag ggcgtggata 2940
 tgcctgcgg gtaaataget gcgccgatgg tttctacaaa gatcgttatg tttatcggca 3000
 ctttgcacg gccgcgctcc cgattccgga agtgcttgac attggggaat tcagcgagag 3060
 cctgacctat tgcactccc gccgtgcaca ggtgtcacg ttgcaagacc tgcctgaaac 3120
 cgaactgccc gctgttctgc agccggtcgc ggaggccatg gatgcgatcg ctgcggccga 3180
 tcttagccag acgagcgggt tcggccatt cggaccgcaa ggaatcggtc aatacactac 3240
 atggcgtgat ttcatatgcg cgattgctga tccccatgtg tatcactggc aaactgtgat 3300
 ggacgacacc gtcagtgcgt ccgtcgcgca ggctctcgat gagctgatgc tttgggcccga 3360
 ggactgcccc gaagtccggc acctcgtgca cgcggatttc ggtccaaca atgtcctgac 3420
 ggacaatggc cgcataacag cggtcattga ctggagcgag gcgatgttcg gggattccca 3480

ES 2 370 051 T3

atacgaggtc gccaacatct tcttctggag gccgtggttg gcttgtatgg agcagcagac 3540
 gcgctacttc gagcggagge atccggagct tgcaggatcg ccgcggctcc gggcgtatat 3600
 gctccgcatt ggtcttgacc aactctatca gagcttggtt gacggcaatt tcgatgatgc 3660
 agcttgggcg cagggctgat gcgacgcaat cgtccgatcc ggagccggga ctgtcgggcg 3720
 tacacaaatc gccccagaa gcgcggccgt ctggaccgat ggctgtgtag aagtactcgc 3780
 cgatagtgga aaccgacgcc ccagcactcg tccgagggca aaggaatagc acgtgctacg 3840
 agatttcgat tccaccgccg ccttctatga aaggttgggc ttcggaatcg tttccggga 3900
 cgccggctgg atgatcctcc agcgcgggga tctcatgctg gagttcttcg cccaccccaa 3960
 cttgtttatt gcagcttata atggttacia ataaagcaat agcatcacia atttcacaaa 4020
 taaagcattt ttttactgc attctagttg tggtttgtcc aaactcatca atgtatctta 4080
 tcatgtctgt ataccgtcga cctctagcta gagcttggcg taatcatggt catagctggt 4140
 tcctgtgtga aattgttacc cgctcacaat tccacacaac atacgagccg gaagcataaa 4200
 gtgtaaagcc tggggtgcct aatgagtgag ctaactcaca ttaattgctg tgcgctcact 4260
 gccgccttcc cagtcgggaa acctgtcgtg ccagctgcat taatgaatcg gccaacgcgc 4320
 ggggagaggc ggtttgcgta ttgggcgctc ttccgcttcc tcgctcactg actcgtcgcg 4380
 ctcggtcgtt cggtcgcggc gagcggatc agctcactca aaggcggtaa tacggttacc 4440
 cacagaatca ggggataacg caggaaagaa catgtgagca aaaggccagc aaaaggccag 4500
 gaaccgtaaa aaggccgcgt tgctggcggt tttccatagg ctccgcccc ctgacgagca 4560
 tcacaaaaat cgacgctcaa gtcagaggtg gcgaaaccgc acaggactat aaagatacca 4620
 ggcgtttccc cctggaagct ccctcgtcgc ctctcctggt ccgaccctgc cgcttaccgg 4680
 atacctgtcc gcctttctcc cttcgggaag cgtggcgctt tctcatagct cacgctgtag 4740
 gtatctcagt tcggtgtagg tcggtcgcgc caagctgggc tgtgtgcacg aacccccctg 4800
 tcagcccagc cgctcgcct tatccggtaa ctatcgtctt gagtccaacc cgtaagaca 4860
 cgacttatcg ccaactggcag cagccactgg taacaggatt agcagagcga ggtatgtagg 4920
 cgggtctaca gagttcttga agtggtggcc taactacggc tacactagaa gaacagtatt 4980
 tggtatctgc gctctgctga agccagttac cttcggaaaa agagttggta gctcttgatc 5040
 cggcaaacia accaccgctg gtagcgggtt tttgtttgc aagcagcaga ttacgcgcag 5100
 aaaaaaagga tctcaagaag atcctttgat cttttctacg gggctctgacg ctcaaggtaa 5160
 cgaaaactca cgtaaggga ttttggcat gagattatca aaaaggatct tcacctagat 5220
 ccttttaaat taaaaatgaa gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc 5280
 tgacagttac caatgcttaa tcagtgaggc acctatctca gcgatctgtc tatttcgctc 5340

ES 2 370 051 T3

atccatagtt gcctgactcc ccgtcgtgta gataactacg atacgggagg gcttaccatc 5400
 tggccccagt gctgcaatga taccgcgaga cccacgctca ccggtccag atttatcagc 5460
 aataaaccag ccagccgga gggccgagcg cagaagtggc cctgcaactt tatccgcctc 5520
 catccagtct attaatgtt gccgggaagc tagagtaagt agttcgccag ttaatagttt 5580
 gcgcaacggt gttgccattg ctacagcat cgtggtgtca cgctcgtcgt ttggtatggc 5640
 ttcattcagc tccggtccc aacgatcaag gcgagttaca tgatcccca tgttggtgaa 5700
 aaaagcgggt agctccttcg gtctccgat cgttgctcaga agtaagttgg ccgcagtgtt 5760
 atcactcatg gttatggcag cactgcataa ttctcttact gtcattgcat ccgtaagatg 5820
 cttttctgtg actggtgagt actcaaccaa gtcattctga gaatagtgtg tgcggcgacc 5880
 gagtgtctct tgcccggcgt caatacggga taataccgcg ccacatagca gaactttaa 5940
 agtgctcatc attggaaaac gttcttcggg gcgaaaactc tcaaggatct taccgctggt 6000
 gagatccagt tcgatgtaac cactcgtgc acccaactga tcttcagcat cttttacttt 6060
 caccagcgtt tctgggtgag caaaaacagg aaggcaaat gccgcaaaa agggaataag 6120
 ggcgacacgg aatgttgaa tactcactact cttccttttt caatattatt gaagcattta 6180
 tcagggttat tgtctcatga gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa ataaacaaat 6240
 aggggttccg cgcacatttc cccgaaaagt gccacctgac gtc 6283

<210> 94

<211> 47

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido 5K-G

10 <400> 94

acctgtctcg agtttccat ggctgacatc gtgatgacct agtctcc

47

<210> 95

<211> 42

15 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sy3K-F

20 <400> 95

gctggggcg gccacgtcc gctgatctc caccttgctc cc

42

<210> 96

<211> 44

25 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido 5K-B

30 <400> 96

	acctgtctcg agttttccat ggctgacatc cagatgaccc agtc	44
	<210> 97	
	<211> 49	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido 5K-J	
10	<400> 97	
	acctgtctcg agttttccat ggctgacatc gtgatgaccc agtctccag	49
	<210> 98	
	<211> 52	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido 5L-B	
20	<400> 98	
	acctgtctcg agttttccat ggctcagtc gccctgaccc agccccgctc ag	52
	<210> 99	
	<211> 28	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sy3L-E	
30	<400> 99	
	ccagcacggt aagcttggtc ccagttcc	28
	<210> 100	
	<211> 44	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido 5L-G	
40	<400> 100	
	acctgtctcg agttttccat ggcttctac gtgctgactc agcc	44
	<210> 101	
	<211> 28	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Oligonucleótido sy3L-Cmod	
50	<400> 101	
	ccagcacggt aagcttggtg cctccgcc	28
	<210> 102	
55	<211> 52	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Oligonucleótido 5L-C <400> 102 acctgtctcg agtttccat ggctcagtcc gtgctgaccc agcctccctc ag	52
5	<210> 103 <211> 47 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Oligonucleótido 5H-H <400> 103 acctgtcttg aattctccat ggccgaggtg cagctggtgc agtctgg	47
15	<210> 104 <211> 47 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Oligonucleótido sy3H-A <400> 104 gccttggtg ctacgctgg agacggtcac cagggtgccc tggcccc	47
25	<210> 105 <211> 47 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Oligonucleótido sy3H-C <400> 105 gccttggtg ctacgctgg agacggtcac ggtggtgccc tggcccc	47
35	<210> 106 <211> 47 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Oligonucleótido 5H-C <400> 106 acctgtcttg aattctccat ggcccaggtg cagctggtgg agtctgg	47
45	<210> 107 <211> 47 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220> <223> Oligonucleótido 5H-A <400> 107 acctgtcttg aattctccat ggcccaggtg cagctggtgc agtctgg	47
55	<210> 108 <211> 47 <212> ADN <213> Secuencia artificial	

ES 2 370 051 T3

<220>
 <223> Oligonucleótido 5H-N
 <400> 108
 acctgtcttg aattctccat ggcccagatc acctgaagg agtctgg 47
 5
 <210> 109
 <211> 47
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Oligonucleótido sy3H-D
 <400> 109
 gcccttggtg ctagcgctgg acacggtcac catggtgccc tggcccc 47
 15
 <210> 110
 <211> 10515
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> plg-C911-HCgammal
 <220>
 <221> característica misc
 25 <222> (1326)..(5076)
 <223> Relleno
 <400> 110
 tcgacggatc gggagatctc ccgatcccct atggtgcact ctcagtacaa tctgctctga 60
 tgccgcatag ttaagccagt atctgctccc tgcttgtgtg ttggaggctcg ctgagtagtg 120
 cgcgagcaaa atttaagcta caacaaggca aggcttgacc gacaattgca tgaagaatct 180
 gcttaggggtt aggcgttttg cgctgcttcg ctagggtggtc aatattggcc attagccata 240
 ttattcattg gttatatagc ataaatcaat attggctatt ggccattgca tacgttgtat 300
 ccatatcata atatgtacat ttatattggc tcatgtccaa cattaccgcc atgttgacat 360
 tgattattga ctagttatta atagtaatca attacggggt cattagttca tagcccatat 420
 atggagttcc gcgttacata acttacggtg aatggcccgc ctggctgacc gcccacacgac 480
 ccccgcccat tgacgtcaat aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggactttc 540
 cattgacgtc aatgggtgga gtatttacgg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg 600
 tatcatatgc caagtacgcc ccctattgac gtcaatgacg gtaaattggcc cgctggcat 660
 tatgcccagt acatgacctt atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc 720
 atcgctatta ccatggtgat gcgggttttg cagtacatca atgggcgtgg atagcggttt 780
 gactcacggg gatttccaag tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac 840

ES 2 370 051 T3

caaaatcaac gggactttcc aaaatgtcgt aacaactccg cccattgac gcaaattgggc 900
 ggtaggcgtg tacgggtgga ggtctatata agcagagctc gtttagtgaa ccgtcagatc 960
 gcctggagac gccatccaag ctgttttgac ctccatagaa gacaccggga ccgatccagc 1020
 ctccgcggcc gggaacgggtg cattggaagc tggcctggat atoctgactc tcttaggtag 1080
 ccttgacagaa gttggtcgtg aggcactggg caggttaagta tcaaggttac aagacaggtt 1140
 taaggagatc aatagaaact gggcttgcg agacagagaa gactcctgcg tttctgatag 1200
 gcacctattg gtcttactga catccacttt gcctttctct ccacagggtg ccaactcccag 1260
 ttcaattaca gctcgccacc atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtactgctgc 1320
 tggcccagcc ggccagtgc cttgaccggg gcaccacttt tgatgatgtt caagctccta 1380
 attacactca acatacttca tctatgaggg gggtttacta tctgatgaa attttagat 1440
 cggacactct ttatttaact caggatttat ttcttcatt ttattctaatt gttacagggt 1500
 ttcatactat taatcatacg tttggcaacc ctgtcatacc ttttaaggat ggtatttatt 1560
 ttgctgccac agagaaatca aatgttgcc gtggttgggt ttttggttct accatgaaca 1620
 acaagtcaca gtcggtgatt attattaaca attctactaa tgttgttata cgagcatgta 1680
 actttgaatt gtgtgacaac cctttctttg ctgtttctaa acccatgggt acacagacac 1740
 atactatgat attcgataat gcatttaatt gcactttcga gtacatatct gatgcctttt 1800
 cgcttgatgt ttcagaaaag tcaggtaatt ttaaacactt acgagagttt gtgtttaaaa 1860
 ataaagatgg gtttctctat gtttataagg gctatcaacc tatagatgta gttcgtgatc 1920
 taccttctgg ttttaacact ttgaaaccta tttttaagtt gcctcttggg attaacatta 1980
 caaattttag agccattctt acagcctttt cacctgctca agacatttg ggcacgtcag 2040
 ctgcagccta ttttgttggc tatttaaagc caactacatt tatgctcaag tatgatgaaa 2100
 atggtacaat cacagatgct gttgattggt ctcaaaatcc acttgctgaa ctcaaatgct 2160
 ctgttaagag ctttgagatt gacaaaggaa tttaccagac ctctaatttc agggttgttc 2220
 cctcaggaga tgttgagaga ttcctaata ttacaaactt gtgtcctttt ggagaggttt 2280
 ttaatgctac taaattccct tctgtctatg catgggagag aaaaaaatt tctaattgtg 2340
 ttgctgatta ctctgtgctc tacaactcaa catttttttc aacctttaag tgctatggcg 2400
 tttctgccac taagttgaat gatctttgct tctccaatgt ctatgcagat tctttttag 2460
 tcaagggaga tgatgtaaga caaatagcgc caggacaaac tgggtgttatt gctgattata 2520
 attataaatt gccagatgat ttcattgggtt gtgtccttgc ttggaatact aggaacattg 2580
 atgctacttc aactggtaat tataattata aatataggta tcttagacat ggcaagctta 2640
 ggccctttga gagagacata tctaattgtc ctttctcccc tgatggcaaa ccttgcacc 2700
 cacctgctct taattgttat tggccattaa atgattatgg tttttacacc actactggca 2760

ES 2 370 051 T3

ttggctacca accttacaga gttgtagtac tttcttttga acttttaaat gcaccggcca 2820
 cggtttgtgg accaaaatta tccactgacc ttattaagaa ccagtgtgtc aattttaatt 2880
 ttaatggact cactggact ggtgtgttaa ctcttcttc aaagagattt caaccatttc 2940
 aacaatttgg ccgtgatggt tctgatttca ctgattccgt tcgagatcct aaaacatctg 3000
 aatattaga catttcacct tgctcttttg ggggtgtaag tgtaattaca cctggaacaa 3060
 atgcttcac tgaagttgct gttctatata aagatgttaa ctgcaactgat gtttctacag 3120
 caattcatgc agatcaactc acaccagctt ggcgcatata ttctactgga aacaatgtat 3180
 tccagactca ggcaggctgt cttataggag ctgagcatgt cgacacttct tatgagtgcg 3240
 acattcctat tggagctggc atttgtgcta gttaccatac agtttcttta ttacgtagta 3300
 ctagccaaaa atctatttg gcttatacta tgtctttagg tgctgatagt tcaattgctt 3360
 actctaataa caccattgct atacctacta acttttcaat tagcattact acagaagtaa 3420
 tgctgtttc tatggctaaa acctccgtag attgtaatat gtacatctgc ggagattcta 3480
 ctgaatgtgc taatttgctt ctccaatatg gtagcttttg cacacaacta aatcgtgcac 3540
 tctcaggtat tgctgctgaa caggatcgca acacacgtga agtggtcgc caagtcaaac 3600
 aatgtacaa aacoccaact ttgaaatatt ttggtggtt taatttttca caaatattac 3660
 ctgacctct aaagccaact aagaggctt ttattgagga cttgctctt aataagggtga 3720
 cactcgcgta tgctggcttc atgaagcaat atggcgaatg cctaggtgat attaagtcta 3780
 gagatctcat ttgtgcgag aagttcaatg gacttacagt gttgccacct ctgctcactg 3840
 atgatatgat tgctgcctac actgctgctc tagttagtgg tactgccact gctggatgga 3900
 catttggtgc tggcgcgtgct cttcaaatac cttttgctat gcaaatggca tataggttca 3960
 atggcattgg agttaccaa aatgttctct atgagaacca aaaacaaatc gccaaccaat 4020
 ttaacaaggc gattagtcaa attcaagaat cacttacaac aacatcaact gcattgggca 4080
 agctgcaaga cgttgttaac cagaatgctc aagcattaaa cacacttggt aaacaactta 4140
 gctctaattt tgggtcaatt tcaagtgtgc taaatgatat cctttcgcga cttgataaag 4200
 tcgaggcgga ggtacaaatt gacaggtaa ttacaggcag acttcaaagc cttcaaacct 4260
 atgtaacaca acaactaatc agggctgctg aaatcagggc ttctgctaata cttgctgcta 4320
 ctaaaatgct tgagtgtggt cttggacaat caaaaagagt tgacttttgt ggaaagggt 4380
 accaccttat gtccttccca caagcagccc cgcagtgtgt tgtcttctca catgtcacgt 4440
 atgtgccatc ccaggagagg aacttcacca cagcgcagc aatttgatcat gaaggcaaaag 4500
 catacttccc togtgaagg gtttttgtgt ttaatggcac ttcttggtt attacacaga 4560
 ggaacttctt ttctccaaa ataattacta cagacaatac atttgtctca ggaaattgtg 4620

ES 2 370 051 T3

atgtcgttat tggcatcatt aacaacacag tttatgatcc tctgcaacct gagcttgact 4680
cattcaaaga agagctggac aagtacttca aaaatcatac atcaccagat gttgattttg 4740
gcgacatttc aggcattaac gettctgtcg tcaacattca aaaagaaatt gaccgcctca 4800
atgaggtcgc taaaaattta aatgaatcac tcattgacct tcaagaactg ggaaaatatg 4860
agcaatatat taaatggcct ctgcagcaac aaaaactcat ctcaagaagag gatctgaatg 4920
ctgtgggcca ggacacgcag gaggtcatcg tgggtgccaca ctcttgccc ttttaagtggtg 4980
tggatgatctc agccatcctg gccttgggtg tgctcaccat catctccctt atcatctca 5040
tcatgctttg gcagaagaag ccacgttagg cggccgctcg agtgetagca ccaagggcc 5100
cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc ggcggcacag ccgccctggg 5160
ctgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg agctggaaca gcggcgccct 5220
gaccagcggc gtgcacacct tccccgcctg gctgcagagc agcggcctgt acagcctgag 5280
cagcgtggtg accgtgcccc gcagcagcct gggcaccagc acctacatct gcaacgtgaa 5340
ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa acgcgtggag cccaagagct gcgacaagac 5400
ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctgggc ggaccctccg tgttctgtt 5460
ccccccaag cccaaggaca ccctcatgat cagccggacc cccgaggtga cctgcgtggt 5520
ggtggacgtg agccacgagg accccgaggt gaagtcaac tggtagctgg acggcgtgga 5580
ggtgcacaac gccaaagacca agccccggga ggagcagtac aacagcacct accgggtggt 5640
gagcgtgctc accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt 5700
gagcaacaag gccctgcctg cccccatcga gaagaccatc agcaaggcca agggccagcc 5760
ccgggagccc caggtgtaca ccctgcccc cagccgggag gagatgacca agaaccaggt 5820
gtccctcacc tgtctggtga agggcttcta cccagcgcac atcgccgtgg agtgggagag 5880
caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct gtgctggaca gcgacggcag 5940
cttcttctcgt tacagcaagc tcaccgtgga caagagccgg tggcagcagg gcaacgtgtt 6000
cagctgcagc gtgatgcacg aggcctgca caaccactac acccagaaga gcctgagcct 6060
gagccccggc aagtataat ctagagggcc cgtttaaac cgtgatcag cctcgactgt 6120
gccttctagt tgccagccat ctgttgtttg cccctcccc gtgccttct tgaccctgga 6180
aggtgccact cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa attgcatcgc attgtctgag 6240
taggtgtcat tctattctgg ggggtgggt ggggcaggac agcaagggg aggattggga 6300
agacaatagc aggcattctg gggatgcggt gggctctatg gcttctgagg cggaaagaac 6360
cagctggggc tctaggggt atccccacgc gccctgtagc ggcgattaa gcgcggcggg 6420
tgtggtggtt acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctcctt 6480
cgctttcttc ccttcttctc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtaag ctctaaatcg 6540

ES 2 370 051 T3

ggggctccct ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgacccca aaaaacttga 6600
 ttagggtgat ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gccctttgac 6660
 gttggagtcc acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaaccc 6720
 tatctcggtc tattcttttg atttataagg gattttgccg atttcggcct attgggttaa 6780
 aatgagctg atttaacaaa aatttaacgc gaattaattc tgtggaatgt gtgtcagtta 6840
 ggggtgtgaa agtccccagg ctccccagca ggcaagaagta tgcaaagcat gcatctcaat 6900
 tagtcagcaa ccaggtgtgg aaagtcccca ggctccccag caggcagaag tatgcaaagc 6960
 atgcatctca attagtcagc aaccatagtc ccgcccctaa ctccgcccat ccgcgcccta 7020
 actccgccca gttccgccca ttctccgcc catggetgac taatTTTTTt tatttatgca 7080
 gaggccgagg ccgcctctgc ctctgagcta ttccagaagt agtgaggagg cttttttgga 7140
 ggcctaggct tttgcaaaaa gctcccggga gcttgatat ccattttcgg atctgatcaa 7200
 gagacaggat gaggatcgtt tcgcatgatt gaacaagatg gattgcacgc aggttctccg 7260
 gccgcttggg tggagaggct attcggctat gactgggcac aacagacaat cggctgctct 7320
 gatgccgccc tgttccggct gtcagcgcag gggcggccgg ttctttttgt caagaccgac 7380
 ctgtccggtg ccctgaatga actgcaggac gaggcagcgc ggctatcgtg gctggccacg 7440
 acgggcgctc cttgcgacgc tgtgctcgc gttgtcactg aagcgggaag ggactggctg 7500
 ctattgggcg aagtgcgggg gcaggatctc ctgtcatctc accttgctcc tgccgagaaa 7560
 gtatccatca tggctgatgc aatgcggcgg ctgcatacgc ttgatccggc tacctgcccc 7620
 ttcgaccacc aagcgaacaa tcgcatcgag cgagcacgta ctccgatgga agccggtctt 7680
 gtcgatcagg atgatctgga cgaagagcat caggggctcg cccagccga actgttcgcc 7740
 aggctcaagg cgcgcatgcc cgacggcgag gatctcgtcg tgacccatgg cgatgcctgc 7800
 ttgccgaata tcatggtgga aatggccgc tttctggat tcatcgactg tggccggctg 7860
 ggtgtggcgg accgctatca ggacatagcg ttggetaccc gtgatattgc tgaagagctt 7920
 gggggcgaat gggctgaccg cttcctcgtg ctttacggta tcgccgctcc cgattcgcag 7980
 cgcacgcctc tctatcgctc tcttgacgag ttctctgag cgggactctg gggttcgaaa 8040
 tgaccgacca agcgacgccc aacctgccat cacgagattt cgattocacc gccgccttct 8100
 atgaaagggt gggcttcgga atcgttttcc gggacgcccg ctggatgatc ctccagcgcg 8160
 gggatctcat gctggagttc ttcgcccacc ccaacttggt tattgcagct tataatgggt 8220
 acaataaag caatagcatc acaaatttca caataaagc atttttttca ctgcattcta 8280
 gttgtggttt gtccaaactc atcaatgtat cttatcatgt ctgtataacc tcgaccteta 8340
 gctagagctt ggcgtaatca tggcatagc tgttctctgt gtgaaattgt tatccgctca 8400

ES 2 370 051 T3

caattccaca caacatacga gccggaagca taaagtgtaa agcctgggggt gcctaagtga 8460
 tgagctaact cacattaatt gcgttgcgct cactgcccgc tttccagtcg ggaaacctgt 8520
 cgtgccagct gcattaatga atcgccaac gcgcggggag aggcggtttg cgtattgggc 8580
 gctcttcgc ttctcgtc actgactcgc tgcgctcggg cgttcggtg cggcgagcgg 8640
 tatcagctca ctcaaaggcg gtaatacggg tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa 8700
 agaacatgtg agcaaaaggc cagcaaaagg ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctgg 8760
 cgtttttcca taggctccgc cccctgacg agcatcaca aaatcgacgc tcaagtcaga 8820
 ggtggcgaaa cccgacagga ctataaagat accagggcgt tccccctgga agctccctcg 8880
 tgcgctctcc tgttccgacc ctgccgctta ccggatacct gtccgccttt ctcccttcgg 8940
 gaagcgtggc gctttctcat agctcacgct gtaggtatct cagttcgggt taggtcgttc 9000
 gctccaagct gggctgtgtg cacgaacccc ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg 9060
 gtaactatcg tcttgagtcc aaccggtaa gacacgactt atcgccactg gcagcagcca 9120
 ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg taggcgggtc tacagagttc ttgaagtggg 9180
 ggcctaacta cggctacact agaagaacag tatttggtat ctgcgctctg ctgaagccag 9240
 ttaccttcgg aaaaagagtt ggtagctctt gatccggcaa acaaacacc gctggtagcg 9300
 gttttttgt ttgcaagcag cagattacgc gcagaaaaa aggatctcaa gaagatcctt 9360
 tgatcttttc tacggggctc gacgctcagt ggaacgaaaa ctacggttaa gggattttgg 9420
 tcatgagatt atcaaaaagg atcttcacct agatcctttt aaattaaaa tgaagtтта 9480
 aatcaatcta aagtatata gagtaaactt ggtctgacag ttaccaatgc ttaatcagtg 9540
 aggcaacctat ctacgcgatc tgtctatttc gttcatccat agttgcctga ctccccgctg 9600
 tgtagataac tacgatacgg gagggcttac catctggccc cagtgtgca atgataccgc 9660
 gagaccacg ctaccggct ccagattat cagcaataaa ccagccagcc ggaagggccg 9720
 agcgcagaag tggctctgca actttatccg cctccatcca gtctattaat tgttgccggg 9780
 aagctagagt aagtagttcg ccagttaata gtttgcgcaa cgttgttgcc attgctacag 9840
 gcatcgtggg gtcacgctcg tcgtttggtg tggcttcatt cagctccggg tcccaacgat 9900
 caaggcgagt tacatgatcc cccatgttgt gcaaaaaagc ggtagctcc ttcggctctc 9960
 cgatcgttgt cagaagtaag ttggccgag tgttatcact catggttatg gcagcactgc 10020
 ataattctct tactgtcatg ccatccgtaa gatgcttttc tgtgactggt gagtactcaa 10080
 ccaagtcatt ctgagaatag tgtatgcggc gaccgagttg ctcttgcccg gcgtcaatac 10140
 gggataatac cgcgccacat agcagaactt taaaagtgt catcattgga aaacgttctt 10200
 cggggcgaaa actctcaagg atcttaccgc tgttgagatc cagttcagtg taaccactc 10260
 gtgcacccaa ctgatcttca gcactttta ctctcaccag cgtttctggg tgagcaaaaa 10320

ES 2 370 051 T3

caggaaggca aaatgccgca aaaaaggga taagggcgac acggaatgt tgaatactca 10380
 tactcttct ttttcaatat tattgaagca tttatcaggg ttattgtctc atgagcggat 10440
 acatatttga atgtatttag aaaaataaac aaataggggt tccgcgcaca tttccccgaa 10500
 aagtgccacc tgacg 10515

<210> 111
 <211> 8777
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> plg-C909-Ckappa
 10 <220>
 <221> característica misc
 <222> (1328)..(3860)
 <223>
 <400> 111

tcgacggatc gggagatctc ccgatcccct atgggtgcaact ctcaagtacaa tctgctctga 60
 tgccgcatag ttaagccagt atctgctccc tgcttgtgtg ttggaggctc ctgagtagtg 120
 cgcgagcaaa atttaagcta caacaaggca aggcttgacc gacaattggt aattaacatg 180
 aagaatctgc ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgct aggtgggtcaa tattggccat 240
 tagccatatt attcattggt tatatagcat aaatcaatat tggctattgg ccattgcata 300
 cgttgtatcc atatcataat atgtacattt atattggctc atgtccaaca ttaccgcat 360
 gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacgggggtca ttagttcata 420
 gccatataat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc 480
 ccaacgacc cgcgccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag 540
 ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac 600
 atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg 660
 cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg 720
 tattagtcac cgctattacc atgggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat 780
 15 agcggtttga ctacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt 840

ES 2 370 051 T3

ttggcacca aatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc 900
 aatgggocg taggcgtgta cgggtgggag tctatataag cagagctcgt ttagtgaacc 960
 gtcagatcgc ctggagacgc catccacgct gttttgacct ccatagaaga caccgggacc 1020
 gatccagcct ccgcgccggg gaacgggtgca ttggaatcga tgactctctt aggtagcctt 1080
 gcagaagttg gtcgtgaggc actgggcagg taagtatcaa ggttacaaga caggtttaag 1140
 gagatcaata gaaactgggc ttgtcgagac agagaagact cttgcgtttc tgataggcac 1200
 ctattggtct tactgacatc cactttgcct ttctctccac aggtgtccac tcccagtca 1260
 attacagctc gccacatgc ggtgcccgc ccagctcgtg ggcttctca tgctgtgggt 1320
 gccgcctcg agatctatcg atgcatgcca tggtagcaag cttgccacca tgagcagcag 1380
 ctcttggtg ctgctgagcc tggtagccgt gacagccgcc cagagcacca tcgaggagca 1440
 ggccaagacc ttcttgaca agttcaacca cgaggccgag gacctgttct accagagcag 1500
 cctggccagc tggaactaca acaccaacat caccgaggag aacgtgcaga acatgaacaa 1560
 cgccggcgac aagtggagcg ccttcctgaa ggagcagagc aactggccc agatgtacc 1620
 cctgcaggag atccagaacc tgaccgtgaa gctgcagctg caggccctgc agcagaacgg 1680
 cagcagcgtg ctgagcaggg acaagagcaa gcggctgaac accatcctga acaccatgtc 1740
 caccatctac agcaccggca aagtgtgcaa ccccgacaac ccccaggagt gcctgctgct 1800
 ggagcccggc ctgaacgaga tcatggccaa cagcctggac tacaacgagc ggctgtgggc 1860
 ctgggagagc tggcggagcg aagtgggcaa gcagctgcgg ccctgtacg aggagtacgt 1920
 ggtgctgaag aacgagatgg ccagggccaa ccactacgag gactacggcg actactggag 1980
 aggcgactac gaagtgaacg gcgtggacgg ctacgactac agcagaggcc agctgatcga 2040
 ggacgtggag cacacctcg aggagatcaa gcctctgtac gagcacctgc acgcctacgt 2100
 gcgggccaag ctgatgaacg cctaccccag ctacatcagc cccatcggct gcctgcccgc 2160
 ccacctgctg ggcgacatgt ggggcccgtt ctggaccaac ctgtacagcc tgaccgtgcc 2220
 ctgcggccag aagccaaca tcgacgtgac cgacgccatg gtggaccagg cctgggacgc 2280
 ccagcggatc ttcaaggagg ccgagaagtt ctctgtgagc gtgggcctgc ccaacatgac 2340
 ccagggctt tgggagaaca gcatgctgac cgaccccggc aatgtgcaga aggccgtgtg 2400
 ccaccccacc gcctgggacc tgggcaagg cgacttccgg atcctgatgt gcaccaaagt 2460
 gaccatggac gacttctgca ccgcccacca cgagatgggc cacatccagt acgacatggc 2520
 ctacgccgcc cagcccttcc tgctgcggaa cggcgccaac gagggctttc acgaggccgt 2580
 gggcgagatc atgagcctga gcgcccacc cccaagcac ctgaagagca tcggcctgct 2640
 gagccccgac ttccaggagg acaacgagac cgagatcaac ttctgctga agcaggccct 2700
 gaccatcgtg ggcaccctgc cctcaccta catgctggag aagtggcggg ggatggtgtt 2760

ES 2 370 051 T3

taagggcgag atccccaagg accagtggat gaagaagtgg tgggagatga agcgggagat 2820
 cgtgggctg gtggagcccg tgccccacga cgagacctac tgcgaccccg ccagcctgtt 2880
 ccacgtgagc aacgactact cttcatccg gtactacacc cggaccctgt accagttcca 2940
 gttccaggag gccctgtgcc aggccgcaa gcacgagggc cccctgcaca agtgcgacat 3000
 cagcaacagc accgagggcg gacagaaact gttcaacatg ctgcggtg gcaagagcga 3060
 gccctggacc ctggccctgg agaatgtggt gggcgccaag aacatgaatg tgcgccccct 3120
 gctgaactac ttcgagcccc tgttcacctg gctgaaggac cagaacaaga acagcttcgt 3180
 gggctggagc accgactgga gccctacgc cgaccagagc atcaaagtgc ggatcagcct 3240
 gaagagcgcc ctgggcgaca aggcctacga gtggaacgac aacgagatgt acctgttccg 3300
 gagcagcgtg gcctatgcca tgcggcagta cttcctgaaa gtgaagaacc agatgatcct 3360
 gttcggcgag gaggacgtga gagtggcaa cctgaagccc cggatcagct tcaacttctt 3420
 cgtgaccgcc cccaagaacg tgagcgacat catccccgg accgaagtgg agaaggccat 3480
 ccggatgagc cggagccgga tcaacgacgc cttccggctg aacgacaact ccctggagtt 3540
 cctgggcatc cagcccaccc tgggccctcc caaccagccc cccgtgagca tctggtgat 3600
 cgtgtttggc gtggtgatgg gcgtgatcgt ggtgggaatc gtgatectga tcttcaccgg 3660
 catccgggac cggaagaaga agaacaaggc ccggagcggc gagaaccct acgccagcat 3720
 cgatatcagc aagggcgaga acaaccccgg cttccagaac accgacgagc tgcagaccag 3780
 cttctgataa tctagaacga gctcgaattc gaagcttctg cagacgcgtc gacgtcatat 3840
 ggatccgata tcgcegtggc ggccgcaccc agegtgttea tcttcccccc ctccgacgag 3900
 cagctgaaga gcggcaccgc cagcgtggtg tgctgctga acaacttcta cccccgggag 3960
 gccaaagtgc agtggaaagt ggacaacgcc ctgcagagcg gcaacagcca ggagagcgtg 4020
 accgagcagg acagcaagga ctccacctac agcctgagca gcaccctcac cctgagcaag 4080
 gccgactacg agaagcaciaa ggtgtacgcc tgcgaggtga cccaccaggg cctgagcagc 4140
 cccgtgacca agagcttcaa ccggggcgag tgtaataga ctttaagttta aaccgctgat 4200
 cagcctcgac tgtgccttct agttgccagc catctgttgt ttgcccctcc cccgtgcctt 4260
 ccttgaccct ggaaggtgcc actcccactg tcctttccta ataaaatgag gaaattgcat 4320
 cgattgtct gagtaggtgt cattctattc tggggggtgg ggtggggcag gacagcaagg 4380
 gggaggattg ggaagacaat agcaggcatg ctggggatgc ggtgggctct atggcttctg 4440
 aggcggaaag aaccagctgg ggctctaggg ggtatcccca cgcgccctgt agcggcgcag 4500
 taagcgcggc ggggtgtggtg gttacgcgca gcgtgaccgc tacacttgcc agcgcctag 4560
 cgccccctcc tttcgtttc ttcccttct tctcggccac gttcggcggc tttccccgtc 4620

ES 2 370 051 T3

aagctctaaa tcgggggctc ccttttaggt tccgatttag tgctttacgg cacctcgacc 4680
caaaaaaact tgattagggg gatggttcac gtagtgggcc atcgccctga tagacggttt 4740
ttcgcccttt gacgttggag tccacgttct ttaatagtgg actcttgttc caaactggaa 4800
caacactcaa ccctatctcg gtctattctt ttgatttata agggattttg gccatttcgg 4860
cctattgggt aaaaaatgag ctgatttaac aaaaatttaa cgcaattaa ttctgtggaa 4920
tgtgtgtcag ttaggggtg gaaagtcccc aggctcccca gcaggcagaa gtatgcaaag 4980
catgcacctc aattagtcag caaccagggt tggaaagtcc ccaggctccc cagcaggcag 5040
aagtatgcaa agcatgcac tcaattagtc agcaaccata gtcccgcgcc taactccgcc 5100
catcccgcct ctaactccgc ccagttccgc ccattctccg ccccatggct gactaatttt 5160
ttttatttat gcagaggccg aggccgcctc tgcctctgag ctattccaga agtagtgagg 5220
aggctttttt ggaggcctag gcttttgcaa aaagctcccg ggagcttgta tatccatttt 5280
cggatctgat cagcacgtga tgaaaaagcc tgaactcacc gcgacgtctg tcgagaagtt 5340
tctgatcgaa aagttcgaca gcgtctccga cctgatgcag ctctcggagg gcgaagaatc 5400
tcgtgctttc agcttcgat taggagggcg tggatatgct ctgcgggtaa atagctgcgc 5460
cgatggtttc taaaagatc gttatgttta tcggcacttt gcatcggccg cgctcccgat 5520
tccggaagtg cttgacattg ggaattcag cgagagcctg acctattgca tctcccgcgc 5580
tgcacagggt gtcacgttgc aagacctgcc tgaaacggaa ctgcccgtg ttctgcagcc 5640
ggtcgcggag gccatggatg cgatcgtctc ggccgatctt agccagacga gcgggttcgg 5700
cccattcgga ccacaaggaa tcggtcaata cactacatgg cgtgatttca tatgcgcgat 5760
tgctgatccc catgtgtatc actggcaaac tgtgatggac gacaccgtca gtgcgtccgt 5820
cgcgacggct ctgatgagc tgatgctttg ggccgaggac tgccccgaag tccggcacct 5880
cgtgcacgag gatttcggct ccaacaatgt cctgacggac aatggccgca taacagcggg 5940
cattgactgg agcgaggcga tgttcgggga ttccaatac gaggtcgcca acatcttctt 6000
ctggaggccg tggttggett gtatggagca gcagacgcgc tacttcgagc ggaggcatcc 6060
ggagcttgca ggatcgccgc ggctccgggc gtatatgctc cgcattggtc ttgaccaact 6120
ctatcagagc ttggttgacg gcaatttcga tgatgcagct tgggcgcagg gtcgatgcga 6180
cgcaatcgtc cgatccggag ccgggactgt cgggcgtaca caaatcgccc gcagaagcgc 6240
ggccgtctgg accgatggct gtgtagaagt actcgcgat agtggaacc gacgcccag 6300
cactcgtccg agggcaaagg aatagcacgt gctacagat ttcgattcca ccgcccctt 6360
ctatgaaagg ttgggcttcg gaatcgtttt ccgggacgcc ggctggatga tcctccagcg 6420
cggggatctc atgctggagt tcttcgcca cccaacttg tttattgcag ottataatgg 6480
ttacaaataa agcaatagca tcacaaatth cacaaataaa gcattttttt cactgcattc 6540

ES 2 370 051 T3

tagttgtggt ttgtccaaac tcatcaatgt atcttatcat gtctgtatac cgtcgacctc 6600
tagctagagc ttggcgtaat catggtcata gctgtttcct gtgtgaaatt gttatccgct 6660
cacaattcca cacaacatac gagccggaag cataaagtgt aaagcctggg gtgcctaata 6720
agtgagctaa ctcacattaa ttgctgtgcg ctcactgccc gctttccagt cgggaaacct 6780
gtcgtgccag ctgcattaa gaatcggcca acgcgcgggg agaggcggtt tgcgtattgg 6840
gcgctcttcc gcttcctcgc tcaactgactc gctgcgctcg gtcgttcggc tgcggcgagc 6900
ggtatcagct cactcaaagg cggtaatagc gttatccaca gaatcagggg ataacgcagg 6960
aaagaacatg tgagcaaaag gccagcaaaa ggcaggaac cgtaaaaagg ccgcgttgct 7020
ggcgtttttc cataggctcc gccccctga cgagcatcac aaaaatcgac gctcaagtca 7080
gaggtggcga aaccgacag gactataaag ataccaggcg tttccccctg gaagctccct 7140
cgtgcgctct cctgttccga ccctgccgct taccggatac ctgtccgctt ttctcccttc 7200
gggaagcgtg gcgctttctc atagctcacg ctgtaggtat ctcagttcgg ttaggtcgt 7260
tcgctccaag ctgggctgtg tgcacgaacc ccccgttcag cccgaccgct gcgccttacc 7320
cggtaactat cgtcttgagt ccaaccgggt aagacacgac ttatcgccac tggcagcagc 7380
cactggtaac aggattagca gagcgaggta ttaggtcggg gctacagagt tcttgaagtg 7440
gtggcctaac tacggctaca ctagaagaac agtatttggg atctgcgctc tgctgaagcc 7500
agttaccttc ggaaaaagag ttggtagctc ttgatccggc aaacaaacca ccgctggtag 7560
cggttttttt gtttgcaagc agcagattac gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc 7620
tttgcctttt tctacggggt ctgacgctca gtggaacgaa aactcacgtt aagggatttt 7680
ggtcatgaga ttatcaaaaa ggatcttcac ctatgctcct ttaaattaaa aatgaagttt 7740
taaataaatc taaagtatat atgagtaaac ttggtctgac agttaccaat gcttaatcag 7800
tgaggcacct atctcagcga tctgtctatt tcgctcatcc atagttgcct gactccccgt 7860
cgtgtagata actacgatac gggagggtt accatctggc cccagtgtg caatgatacc 7920
gcgagacca cgctcaccgg ctccagattt atcagcaata aaccagccag ccggaagggc 7980
cgagcgcaga agtggctctg caactttatc cgcctccatc cagtctatta attggtgccg 8040
ggaagctaga gtaagtgtt cgccagttaa tagtttgcgc aacgttggtg ccattgctac 8100
aggcatcgtg gtgtcacgct cgtcgtttgg tatggttca ttcagctccg gttcccaacg 8160
atcaaggcga gttacatgat cccccatggt gtgcaaaaaa gcggttagct ccttcggtcc 8220
tccgatcgtt gtcagaagta agttggccgc agtggtatca ctcatggtta tggcagcact 8280
gcataattct cttactgtca tgccatccgt aagatgcttt tctgtgactg gtgagtactc 8340
aaccaagtca ttctgagaat agtgtatgcg gcgaccgagt tgctcttgcc ccgctgcaat 8400

ES 2 370 051 T3

acgggataat accgcgccac atagcagaac tttaaaagtg ctcatcattg gaaaacgttc 8460
 ttcggggcga aaactctcaa ggatcttacc gctgttgaga tccagttcga tgtaaccac 8520
 tcgtgcaccc aactgatctt cagcatcttt tactttcacc agcgtttctg ggtgagcaaa 8580
 aacaggaagg caaaatgccg caaaaaaggg aataagggcg acacggaaat gttgaatact 8640
 catactcttc ctttttcaat attattgaag catttatcag ggttattgtc tcatgagcgg 8700
 atacatattt gaatgtattt agaaaaataa acaaataggg gttccgcgca catttccccg 8760
 aaaagtgccca cctgacg 8777

<210> 112
 <211> 1356
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena pesada CR4271

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1356)
 <223>

<400> 112
 gag gtg cag ctg gtg cag tct gga gca gag gtg aaa aag ccc ggg gag 48
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 tct ctg agg att tcc tgt aag ggt tct gga tac acc ttt aac aat tat 96
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Asn Tyr
 20 25 30
 tgg atc ggc tgg gtg cgc cag atg ccc ggg aaa ggc ctg gag tgg atg 144
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 ggg atc atc tat cct ggt gac tct gat acc aga tac agc ccg tcc gtc 192
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Val
 50 55 60
 caa ggc cac gtc acc atc tca gcc gac aag tcc atc aac acc gcc tac 240
 Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 ctg cag tgg agc agc ctg aag gcc tcg gac acc gcc gtg tat tac tgt 288
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

15

ES 2 370 051 T3

gcg aga cgg cct gga tac gac tat gga ttt tac tac ttt gac tac tgg 336
Ala Arg Arg Pro Gly Tyr Asp Tyr Gly Phe Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

ggc cag ggc acc ctg gtg acc gtc tcc agc gct agc acc aag ggc ccc 384
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

agc gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca 432
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

gcc gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc 480
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

gtg agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc 528
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

gcc gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc 576
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

gtg ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac 624
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc 672
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

tgc gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg 720
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

ggc gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc 768
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

atg atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc 816
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

cac gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag 864
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

gtg cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc 912
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

tac cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac 960
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

ggc aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc 1008
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

atc gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag 1056
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

ES 2 370 051 T3

	340		345		350	
	gtg tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg					1104
	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val					
	355		360		365	
	tcc ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg					1152
	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val					
	370		375		380	
	gag tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc					1200
	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro					
	385		390		395	400
	cct gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc					1248
	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr					
	405		410		415	
	gtg gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg					1296
	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val					
	420		425		430	
	atg cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg					1344
	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu					
	435		440		445	
	agc ccc ggc aag					1356
	Ser Pro Gly Lys					
	450					

<210> 113

<211> 452

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada CR4271

10 <400> 113

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

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

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

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

ES 2 370 051 T3

Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Pro Gly Tyr Asp Tyr Gly Phe Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

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

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

ES 2 370 051 T3

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400

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

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 114
 <211> 1380

5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena pesada CR4274

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1380)

<223>
 <400> 114

15 gag gtg cag ctg gtg cag tct gga gca gag gtg aaa aag ccc ggg gag

48

ES 2 370 051 T3

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu		
1				5					10					15			
tct	ctg	aag	atc	tcc	tgt	aag	ggt	tct	gga	tac	agc	ttt	acc	agc	tac		96
Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Tyr		
			20					25					30				
tgg	atc	ggc	tgg	gtg	cgc	cag	atg	ccc	ggg	aaa	ggc	ctg	gag	tgg	atg		144
Trp	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met		
			35				40					45					
ggc	atc	atc	tat	cct	ggt	gac	tct	gat	acc	aga	tac	agc	ccg	tcc	ttc		192
Gly	Ile	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Ser	Asp	Thr	Arg	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe		
	50					55					60						
caa	ggc	cag	gtc	acc	atc	tca	gcc	gac	agg	tcc	atc	agc	acc	gcc	tac		240
Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Arg	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr		
	65				70					75					80		
ctg	cag	tgg	agc	agc	ctg	aag	gcc	tcg	gac	acc	gcc	atg	tat	tac	tgt		288
Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
gcg	aga	ctc	cga	ggc	ccc	tat	tac	gat	ttt	tgg	aat	ggc	tat	cgg	gag		336
Ala	Arg	Leu	Arg	Gly	Pro	Tyr	Tyr	Asp	Phe	Trp	Asn	Gly	Tyr	Arg	Glu		
			100					105					110				
aca	cat	gat	gct	ttt	aat	gtg	tgg	ggc	cag	ggc	acc	acc	gtg	acc	gtc		384
Thr	His	Asp	Ala	Phe	Asn	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val		
		115					120					125					
tcc	agc	gct	agc	acc	aag	ggc	ccc	agc	gtg	ttc	ccc	ctg	gcc	ccc	agc		432
Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser		
		130				135					140						
agc	aag	agc	acc	agc	ggc	ggc	aca	gcc	gcc	ctg	ggc	tgc	ctg	gtg	aag		480
Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys		
	145				150					155					160		
gac	tac	ttc	ccc	gag	ccc	gtg	acc	gtg	agc	tgg	aac	agc	ggc	gcc	ttg		528
Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu		
				165					170					175			
acc	agc	ggc	gtg	cac	acc	ttc	ccc	gcc	gtg	ctg	cag	agc	agc	ggc	ctg		576
Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu		
			180					185						190			
tac	agc	ctg	agc	agc	gtg	gtg	acc	gtg	ccc	agc	agc	agc	ctg	ggc	acc		624
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr		
		195					200					205					
cag	acc	tac	atc	tgc	aac	gtg	aac	cac	aag	ccc	agc	aac	acc	aag	gtg		672
Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val		
		210				215					220						
gac	aaa	cgc	gtg	gag	ccc	aag	agc	tgc	gac	aag	acc	cac	acc	tgc	ccc		720
Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro		
	225					230				235					240		
ccc	tgc	cct	gcc	ccc	gag	ctg	ctg	ggc	gga	ccc	tcc	gtg	ttc	ctg	ttc		768
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe		
				245					250					255			

ES 2 370 051 T3

ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc agc egg acc ccc gag gtg 816
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 260 265 270

acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag gac ccc gag gtg aag ttc 864
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 275 280 285

aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac aac gcc aag acc aag ccc 912
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 290 295 300

cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg gtg gtg agc gtg ctc acc 960
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 305 310 315 320

gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag gag tac aag tgc aag gtg 1008
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 325 330 335

agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag aag acc atc agc aag gcc 1056
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 340 345 350

aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac acc ctg ccc ccc agc cgg 1104
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 355 360 365

gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc acc tgt ctg gtg aag ggc 1152
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 370 375 380

ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aac ggc cag ccc 1200
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 385 390 395 400

gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg ctg gac agc gac ggc agc 1248
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 405 410 415

ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc cgg tgg cag cag 1296
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 420 425 430

ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac gag gcc ctg cac aac cac 1344
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 435 440 445

tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc ggc aag 1380
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 115

<211> 460

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada CR4274

10 <400> 115

ES 2 370 051 T3

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Arg Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Arg Gly Pro Tyr Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Arg Glu
 100 105 110
 Thr His Asp Ala Phe Asn Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 115 120 125
 Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 130 135 140
 Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 145 150 155 160
 Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 165 170 175
 Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 180 185 190
 Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 195 200 205
 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 210 215 220
 Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

ES 2 370 051 T3

```

225                230                235                240

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
      245                250

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

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

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

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

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

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

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

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
      370                375                380

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
      385                390                395                400

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

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
      420                425                430

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
      435                440                445

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

```

<210> 116
<211> 1380

ES 2 370 051 T3

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

5

<223> Cadena pesada CR4283

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1380)

10 <223>

<400> 116

gag	gtg	cag	ctg	gtg	cag	tct	gga	gca	gag	gtg	aaa	aag	tcc	ggg	gag	48
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Ser	Gly	Glu	
1				5					10					15		
tct	ctg	aag	atc	tcc	tgt	aag	ggt	tct	gga	tac	acc	ttt	aat	acc	tac	96
Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Asn	Thr	Tyr	
			20					25					30			
tgg	atc	ggc	tgg	gtg	cgc	cag	atg	ccc	ggg	aaa	ggc	ctg	gag	tgg	atg	144
Trp	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
		35					40					45				
ggg	atc	att	tat	cct	ggt	gac	tct	gat	acc	ata	tac	agc	ccg	tcc	ttc	192
Gly	Ile	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Ser	Asp	Thr	Ile	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe	
	50					55					60					
caa	ggc	cag	gtc	acc	atc	tca	gcc	gac	aag	tcc	atc	agc	acc	gcc	tac	240
Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75				80		
ctg	cag	tgg	agc	agc	ctg	aag	gcc	tcg	gac	agc	gcc	atg	tat	tac	tgt	288
Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Ser	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
gcg	aga	ctt	acc	ttt	cga	cgt	gga	tat	agt	ggc	tcc	gat	tcg	ttt	ctc	336
Ala	Arg	Leu	Thr	Phe	Arg	Arg	Gly	Tyr	Ser	Gly	Ser	Asp	Ser	Phe	Leu	
			100					105					110			
cct	ccg	ggg	gac	ttt	gac	tac	tgg	ggc	cag	ggc	acc	ctg	gtg	acc	gtc	384
Pro	Pro	Gly	Asp	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	
		115					120					125				
tcc	agc	gct	agc	acc	aag	ggc	ccc	agc	gtg	ttc	ccc	ctg	gcc	ccc	agc	432
Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	
		130				135					140					
agc	aag	agc	acc	agc	ggc	ggc	aca	gcc	gcc	ctg	ggc	tgc	ctg	gtg	aag	480
Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	
145					150					155				160		
gac	tac	ttc	ccc	gag	ccc	gtg	acc	gtg	agc	tgg	aac	agc	ggc	gcc	ttg	528
Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	

ES 2 370 051 T3

	165	170	175	
acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg ctg cag agc agc ggc ctg				576
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu	180	185	190	
tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc agc agc agc ctg ggc acc				624
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr	195	200	205	
cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac aag ccc agc aac acc aag gtg				672
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val	210	215	220	
gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac aag acc cac acc tgc ccc				720
Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro	225	230	235	240
ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc				768
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe	245	250	255	
ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc agc cgg acc ccc gag gtg				816
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val	260	265	270	
acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag gac ccc gag gtg aag ttc				864
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe	275	280	285	
aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac aac gcc aag acc aag ccc				912
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro	290	295	300	
cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg gtg gtg agc gtg ctc acc				960
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr	305	310	315	320
gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag gag tac aag tgc aag gtg				1008
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val	325	330	335	
agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag aag acc atc agc aag gcc				1056
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala	340	345	350	
aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac acc ctg ccc ccc agc cgg				1104
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg	355	360	365	
gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc acc tgt ctg gtg aag ggc				1152
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly	370	375	380	
ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aac ggc cag ccc				1200
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro	385	390	395	400
gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg ctg gac agc gac ggc agc				1248
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser	405	410	415	
ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc cgg tgg cag cag				1296

ES 2 370 051 T3

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 420 425 430

ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac gag gcc ctg cac aac cac 1344
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 435 440 445

tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc ggc aag 1380
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 117

<211> 460

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada CR4283

10 <400> 117

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Thr Tyr
 20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Leu Thr Phe Arg Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Asp Ser Phe Leu
 100 105 110

Pro Pro Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 115 120 125

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

ES 2 370 051 T3

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

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
165 170 175

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

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

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

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

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
370 375 380

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
385 390 395 400

ES 2 370 051 T3

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

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 420 425 430

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 435 440 445

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

<210> 118
 <211> 1365

5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena pesada CR4289

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1365)
 <223>

<400> 118 _ _ _

gag gtg cag ctg gtg cag tct gga gca gag gtg aaa aag ccc ggg gag 48
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

tct ctg agg atc tcc tgt aag ggt tct gga tac agc ttt acc agt aac 96
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Asn
 20 25 30

tgg atc acc tgg gtg cgc cag atg ccc ggg aaa ggc ctg gag tgg atg 144
 Trp Ile Thr Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

ggg agg att gat cct agt gac tct tat acc aac tac agc ccg tcc ttc 192
 Gly Arg Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

caa ggc cac gtc acc atc tca gct gac aag tcc atc agc act gcc tac 240
 Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

15

ES 2 370 051 T3

ctg cag tgg agc agc ctg aag gcc tcg gac acc gcc atg tat tac tgt Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	288
gcg aga gac gta gtt ggg gtg gga gct tcc gac tac tat tat tac atg Ala Arg Asp Val Val Gly Val Gly Ala Ser Asp Tyr Tyr Tyr Met	336
gac gtc tgg ggc cag ggc acc acc gtg acc gtc tcc agc gct agc acc Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr	384
aag ggc ccc agc gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser	432
ggc ggc aca gcc gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu	480
ccc gtg acc gtg agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His	528
acc ttc ccc gcc gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser	576
gtg gtg acc gtg ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys	624
aac gtg aac cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu	672
ccc aag agc tgc gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	720
gag ctg ctg ggc gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys	768
gac acc ctc atg atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val	816
gac gtg agc cac gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp	864
ggc gtg gag gtg cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr	912
aac agc acc tac cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp	960
tgg ctg aac ggc aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu	1008

ES 2 370 051 T3

cct gcc ccc atc gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg 1056
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350

gag ccc cag gtg tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag 1104
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365

aac cag gtg tcc ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac 1152
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380

atc gcc gtg gag tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag 1200
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400

acc acc ccc cct gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc 1248
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415

aag ctc acc gtg gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc 1296
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430

tgc agc gtg atg cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc 1344
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445

ctg agc ctg agc ccc ggc aag 1365
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 119
 <211> 455
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena pesada CR4289
 10 <400> 119

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

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

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe

ES 2 370 051 T3

50 55 60
Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Val Val Gly Val Gly Ala Ser Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

ES 2 370 051 T3

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 120

<211> 1362

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada CR4299

10 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(1362)

<223>

<400> 120

ES 2 370 051 T3

cag	gtg	cag	ctg	gtg	gag	tct	ggg	gga	ggc	gtg	gtc	cag	cct	ggg	agg	48
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
1			5					10						15		
tcc	ctg	aga	ctc	tcc	tgt	gca	gcc	tct	gga	ttc	acc	ttc	agt	ggc	tat	96
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Gly	Tyr	
			20					25					30			
gct	atg	cac	tgg	gtc	cgc	cag	gct	cca	ggc	aag	ggg	cta	gac	tgg	gtg	144
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Asp	Trp	Val	
		35				40						45				
gca	gtt	ata	tca	tat	gat	gga	agt	gaa	aaa	tat	tcc	gcc	gac	tct	gtg	192
Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Glu	Lys	Tyr	Ser	Ala	Asp	Ser	Val	
	50				55						60					
aag	ggc	cgg	ttc	acc	atc	tcc	aga	gac	aat	tcc	aag	aac	acg	ctc	tat	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70					75				80		
ctg	caa	atg	aac	agc	ctg	aga	gct	gag	gac	acg	gct	gtg	tat	tat	tgt	288
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
gcg	aaa	gag	tcc	ggg	gga	cct	ata	tgg	tac	aag	tac	tac	ggc	gtg	gac	336
Ala	Lys	Glu	Ser	Gly	Gly	Pro	Ile	Trp	Tyr	Lys	Tyr	Tyr	Gly	Val	Asp	
			100					105					110			
gtc	tgg	ggc	cag	ggc	acc	acc	gtg	acc	gtc	tcc	agc	gct	agc	acc	aag	384
Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	
		115					120					125				
ggc	ccc	agc	gtg	ttc	ccc	ctg	gcc	ccc	agc	agc	aag	agc	acc	agc	ggc	432
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	
	130					135					140					
ggc	aca	gcc	gcc	ctg	ggc	tgc	ctg	gtg	aag	gac	tac	ttc	ccc	gag	ccc	480
Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	
145				150						155				160		
gtg	acc	gtg	agc	tgg	aac	agc	ggc	gcc	ttg	acc	agc	ggc	gtg	cac	acc	528
Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	
				165					170					175		
ttc	ccc	gcc	gtg	ctg	cag	agc	agc	ggc	ctg	tac	agc	ctg	agc	agc	gtg	576
Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	
			180					185					190			
gtg	acc	gtg	ccc	agc	agc	agc	ctg	ggc	acc	cag	acc	tac	atc	tgc	aac	624
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	
		195					200					205				
gtg	aac	cac	aag	ccc	agc	aac	acc	aag	gtg	gac	aaa	cgc	gtg	gag	ccc	672
Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	
	210					215					220					
aag	agc	tgc	gac	aag	acc	cac	acc	tgc	ccc	ccc	tgc	cct	gcc	ccc	gag	720
Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	
225				230						235					240	

ES 2 370 051 T3

ctg ctg ggc gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac 768
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 245 250 255

acc ctc atg atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac 816
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 260 265 270

gtg agc cac gag gac ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc 864
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 275 280 285

gtg gag gtg cac aac gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac 912
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 290 295 300

agc acc tac cgg gtg gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg 960
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 305 310 315 320

ctg aac ggc aag gag tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct 1008
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 325 330 335

gcc ccc atc gag aag acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag 1056
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 340 345 350

ccc cag gtg tac acc ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac 1104
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 355 360 365

cag gtg tcc ctc acc tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc 1152
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 370 375 380

gcc gtg gag tgg gag agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc 1200
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 385 390 395 400

acc ccc cct gtg ctg gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag 1248
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 405 410 415

ctc acc gtg gac aag agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc 1296
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 420 425 430

agc gtg atg cac gag gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg 1344
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 435 440 445

agc ctg agc ccc ggc aag 1362
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 121
 <211> 454
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 370 051 T3

<220>

<223> Cadena pesada CR4299

<400> 121

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Ser Gly Gly Pro Ile Trp Tyr Lys Tyr Tyr Gly Val Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro

5

ES 2 370 051 T3

```

                210                          215                          220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225                    230                          235                          240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
                    245                    250                    255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
                    260                    265                    270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                    275                    280                    285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
                    290                    295                    300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305                    310                    315                    320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
                    325                    330                    335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
                    340                    345                    350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
                    355                    360                    365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                    370                    375                    380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385                    390                    395                    400

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
                    420                    425                    430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                    435                    440                    445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                    450
    
```

ES 2 370 051 T3

<210> 122
<211> 1347

5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cadena pesada CR4311

10 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(1347)

<223>
<400> 122

cag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggc agg 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gta gcc tct gga ttc acc ttc agt aag gac 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Asp
20 25 30

gct atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg cta gag tgg gtg 144
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

gca gtt ata tca tat gat gga agt gat aaa cac tac gca gac tcc gtg 192
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aag ggc cga gtc acc atc tcc aga gac aat tcc agg aaa acg ctg tat 240
Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Lys Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg cga atg gac agc ctg aga gct gag gac acg gct cta tat tac tgt 288
Leu Arg Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga gga tac aac tct ggt cat tac ttt gac tac tgg ggc cag ggc 336
Ala Arg Gly Tyr Asn Ser Gly His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

acc ctg gtg acc gtc tcc agc gct agc acc aag ggc ccc agc gtg ttc 384
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc gcc ctg 432
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

15 ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg agc tgg 480
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

ES 2 370 051 T3

145		150		155		160	
aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg ctg	528						
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu							
		165		170		175	
cag agc agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc agc	576						
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser							
		180		185		190	
agc agc ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac aag ccc	624						
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro							
		195		200		205	
agc aac acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac aag	672						
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys							
		210		215		220	
acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga ccc	720						
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro							
		225		230		235	
tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc agc	768						
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser							
		245		250		255	
cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag gac	816						
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp							
		260		265		270	
ccc gag gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac aac	864						
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn							
		275		280		285	
gcc aag acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg gtg	912						
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val							
		290		295		300	
gtg agc gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag gag	960						
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu							
		305		310		315	
tac aag tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag aag	1008						
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys							
		325		330		335	
acc atc agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac acc	1056						
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr							
		340		345		350	
ctg ccc ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc acc	1104						
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr							
		355		360		365	
tgt ctg gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag	1152						
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu							
		370		375		380	
agc aac ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg ctg	1200						
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu							
		385		390		395	
gac agc gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac aag	1248						

ES 2 370 051 T3

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

agc cgg tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac gag 1296
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

gcc ctg cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc ggc 1344
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

aag 1347
 Lys

<210> 123

<211> 449

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada CR4311

10 <400> 123

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Tyr Asn Ser Gly His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

ES 2 370 051 T3

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

ES 2 370 051 T3

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 124
<211> 1341

5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cadena pesada CR4325

10 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(1341)

<223>
<400> 124

cag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga gac acc ttc agc agt tat 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg 144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

gga ggg atc ttt ggt aca gca agc tac gca cag aag ttc cag ggc aga 192
Gly Gly Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
15 50 55 60

ES 2 370 051 T3

gtc acg att acc gcg gac gaa tcc acg agc aca gcc tac atg gag ctg 240
 Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu
 65 70 75 80

agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt gcg aga gga 288
 Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
 85 90 95

ggg atg gct aca aca ccg gga ctt gac tac tgg ggc cag ggc acc ctg 336
 Gly Met Ala Thr Thr Pro Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

gtg acc gtc tcc agc gct agc acc aag ggc ccc agc gtg ttc ccc ctg 384
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

gcc ccc agc agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc gcc ctg ggc tgc 432
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

ctg gtg aag gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg agc tgg aac agc 480
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

ggc gcc ttg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg ctg cag agc 528
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

agc ggc ctg tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc agc agc agc 576
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

ctg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac aag ccc agc aac 624
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205

acc aag gtg gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac aag acc cac 672
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220

acc tgc ccc ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga ccc tcc gtg 720
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

ttc ctg ttc ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc agc cgg acc 768
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

ccc gag gtg acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag gac ccc gag 816
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

gtg aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac aac gcc aag 864
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

acc aag ccc cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg gtg gtg agc 912
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300

gtg ctc acc gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag gag tac aag 960
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

ES 2 370 051 T3

tgc aag gtg agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag aag acc atc 1008
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

agc aag gcc aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac acc ctg ccc 1056
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

ccc agc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc acc tgt ctg 1104
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

gtg aag ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aac 1152
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

ggc cag ccc gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg ctg gac agc 1200
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

gac ggc agc ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc cgg 1248
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

tgg cag cag ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac gag gcc ctg 1296
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

cac aac cac tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc ggc aag 1341
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 125

<211> 447

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada CR4325

10 <400> 125

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

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

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

Gly Gly Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg

ES 2 370 051 T3

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 126
<211> 1371

5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cadena pesada CR4353

10 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(1371)

<223>
<400> 126

15 cag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

48

ES 2 370 051 T3

1	5	10	15	
tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt aat tat				96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr	20	25	30	
gct atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg cta gag tgg gtg				144
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	35	40	45	
gca gtt ata tca tat gat gga ggt aat aaa tac tac gca gac tcc gtg				192
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	50	55	60	
aag ggc cga ttc acc atg tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat				240
Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	70	75	80	
ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg tat tat tgt				288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85	90	95	
gcg aga gat ttt tgg agt ggt tac tca atg gta gac tcc tac tac tac				336
Ala Arg Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Ser Met Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr	100	105	110	
tac atg gac gtg tgg ggc cag ggc acc acc gtg acc gtc tcc agc gct				384
Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala	115	120	125	
agc acc aag ggc ccc agc gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc agc aag agc				432
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser	130	135	140	
acc agc ggc ggc aca gcc gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag gac tac ttc				480
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe	145	150	155	160
ccc gag ccc gtg acc gtg agc tgg aac agc ggc gcc ttg acc agc ggc				528
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly	165	170	175	
gtg cac acc ttc ccc gcc gtg ctg cag agc agc ggc ctg tac agc ctg				576
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu	180	185	190	
agc agc gtg gtg acc gtg ccc agc agc agc ctg ggc acc cag acc tac				624
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr	195	200	205	
atc tgc aac gtg aac cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aaa cgc				672
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg	210	215	220	
gtg gag ccc aag agc tgc gac aag acc cac acc tgc ccc ccc tgc cct				720
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro	225	230	235	240
gcc ccc gag ctg ctg ggc gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc ccc ccc aag				768
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys	245	250	255	
ccc aag gac acc ctc atg atc agc cgg acc ccc gag gtg acc tgc gtg				816

ES 2 370 051 T3

Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val		
			260					265					270				
gtg	gtg	gac	gtg	agc	cac	gag	gac	ccc	gag	gtg	aag	ttc	aac	tgg	tac		864
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr		
		275					280					285					
gtg	gac	ggc	gtg	gag	gtg	cac	aac	gcc	aag	acc	aag	ccc	cgg	gag	gag		912
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu		
	290					295				300							
cag	tac	aac	agc	acc	tac	cgg	gtg	gtg	agc	gtg	ctc	acc	gtg	ctg	cac		960
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His		
305					310				315						320		
cag	gac	tgg	ctg	aac	ggc	aag	gag	tac	aag	tgc	aag	gtg	agc	aac	aag		1008
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys		
			325					330						335			
gcc	ctg	cct	gcc	ccc	atc	gag	aag	acc	atc	agc	aag	gcc	aag	ggc	cag		1056
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln		
			340					345						350			
ccc	cgg	gag	ccc	cag	gtg	tac	acc	ctg	ccc	ccc	agc	cgg	gag	gag	atg		1104
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met		
		355					360					365					
acc	aag	aac	cag	gtg	tcc	ctc	acc	tgt	ctg	gtg	aag	ggc	ttc	tac	ccc		1152
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro		
	370					375					380						
agc	gac	atc	gcc	gtg	gag	tgg	gag	agc	aac	ggc	cag	ccc	gag	aac	aac		1200
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn		
385					390					395					400		
tac	aag	acc	acc	ccc	cct	gtg	ctg	gac	agc	gac	ggc	agc	ttc	ttc	ctg		1248
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu		
				405				410						415			
tac	agc	aag	ctc	acc	gtg	gac	aag	agc	cgg	tgg	cag	cag	ggc	aac	gtg		1296
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val		
			420					425					430				
ttc	agc	tgc	agc	gtg	atg	cac	gag	gcc	ctg	cac	aac	cac	tac	acc	cag		1344
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln		
		435					440					445					
aag	agc	ctg	agc	ctg	agc	ccc	ggc	aag									1371
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys									
	450					455											

<210> 127

<211> 457

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada CR4353

10 <400> 127

ES 2 370 051 T3

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
 115 120 125

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

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 165 170 175

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

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

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
 210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

ES 2 370 051 T3

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Cadena pesada CR4361

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1380)

10 <223>

<400> 128

gag gtg cag ctg gtg cag tct gga gca gaa gtg aaa aag ccc ggg gag	48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
1 5 10 15	
tct ctg aag atc tcc tgt aag gcc tct gga ttc agc ttt agc acc tat	96
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Thr Tyr	
20 25 30	
tgg atc ggc tgg gta cgc cag atg ccc ggg aaa ggc ctg gag tgg atg	144
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met	
35 40 45	
ggg atc atc tat cct gct gac tct gat acc aga tac agc ccg tcc ttc	192
Gly Ile Ile Tyr Pro Ala Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe	
50 55 60	
caa ggc cag gtc acc atc tca gcc gac aag tcc atc agc acc gcc tac	240
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr	
65 70 75 80	
ctg cag tgg agc agc ctg aag gcc tcg gac acc gcc atg tat tac tgt	288
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gcg aga ctc cga ggc ccc tat tac gat ttt tgg aat ggc tat cgg gag	336
Ala Arg Leu Arg Gly Pro Tyr Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Arg Glu	
100 105 110	
aca cat gat gct ttt aat gtg tgg ggc cag ggc acc atg gtg acc gtg	384
Thr His Asp Ala Phe Asn Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val	
115 120 125	
tcc agc gct agc acc aag ggc ccc agc gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc	432
Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser	
130 135 140	
agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag	480
Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys	
145 150 155 160	
gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg agc tgg aac agc ggc gcc ttg	528
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu	

ES 2 370 051 T3

	165	170	175	
acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg ctg cag agc agc ggc ctg				576
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu	180	185	190	
tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc agc agc agc ctg ggc acc				624
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr	195	200	205	
cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac aag ccc agc aac acc aag gtg				672
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val	210	215	220	
gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac aag acc cac acc tgc ccc				720
Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro	225	230	235	240
ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc				768
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe	245	250	255	
ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc agc cgg acc ccc gag gtg				816
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val	260	265	270	
acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag gac ccc gag gtg aag ttc				864
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe	275	280	285	
aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac aac gcc aag acc aag ccc				912
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro	290	295	300	
cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg gtg gtg agc gtg ctc acc				960
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr	305	310	315	320
gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag gag tac aag tgc aag gtg				1008
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val	325	330	335	
agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag aag acc atc agc aag gcc				1056
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala	340	345	350	
aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac acc ctg ccc ccc agc cgg				1104
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg	355	360	365	
gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc acc tgt ctg gtg aag ggc				1152
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly	370	375	380	
ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aac ggc cag ccc				1200
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro	385	390	395	400
gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg ctg gac agc gac ggc agc				1248
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser	405	410	415	
ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc cgg tgg cag cag				1296

ES 2 370 051 T3

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 420 425 430

ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac gag gcc ctg cac aac cac 1344
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 435 440 445

tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc ggc aag 1380
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 129

<211> 460

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada CR4361

10 <400> 129

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

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

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

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

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

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

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

Thr His Asp Ala Phe Asn Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 115 120 125

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

ES 2 370 051 T3

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

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
165 170 175

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

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

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

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

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
370 375 380

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
385 390 395 400

ES 2 370 051 T3

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

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 420 425 430

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 435 440 445

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

<210> 130
 <211> 1380
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena pesada CR4374

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1380)
 <223>
 <400> 130

<400> 130
 cag atc acc ttg aag gag tct ggt cct acg ctg gtg aaa ccc aca cag 48
 Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15

acc ctc acg ttg acc tgc acc ttc tct ggg ttc tca ctc agc act agt 96
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

gga gtg ggt gtg ggc tgg atc cgt cag ccc cca gga aag gcc ctg gag 144
 Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
 35 40 45

tgg ctt gca gtc att tat tgg aat gat gat aag ctc tac agg cca tct 192
 Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Leu Tyr Arg Pro Ser
 50 55 60

ctg aag agc agg ctc acc atc acc aag gac acc tcc aaa aac cag gtg 240
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80

15

ES 2 370 051 T3

gtc ctt aca atg acc aag atg gac cct gtg gac aca gcc aca tat tac	288
Val Leu Thr Met Thr Lys Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr	
85 90 95	
tgt gca cac aga cac cgt tac tat gat att agt ggt tat tac cgt ctc	336
Cys Ala His Arg His Arg Tyr Tyr Asp Ile Ser Gly Tyr Tyr Arg Leu	
100 105 110	
ttc tct gat gct ttt gat atc tgg ggc cag ggc acc atg gtg acc gtg	384
Phe Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val	
115 120 125	
tcc agc gct agc acc aag ggc ccc agc gtg ttc ccc ctg gcc ccc agc	432
Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser	
130 135 140	
agc aag agc acc agc ggc ggc aca gcc gcc ctg ggc tgc ctg gtg aag	480
Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys	
145 150 155 160	
gac tac ttc ccc gag ccc gtg acc gtg agc tgg aac agc ggc gcc ttg	528
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu	
165 170 175	
acc agc ggc gtg cac acc ttc ccc gcc gtg ctg cag agc agc ggc ctg	576
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu	
180 185 190	
tac agc ctg agc agc gtg gtg acc gtg ccc agc agc agc ctg ggc acc	624
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr	
195 200 205	
cag acc tac atc tgc aac gtg aac cac aag ccc agc aac acc aag gtg	672
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val	
210 215 220	
gac aaa cgc gtg gag ccc aag agc tgc gac aag acc cac acc tgc ccc	720
Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro	
225 230 235 240	
ccc tgc cct gcc ccc gag ctg ctg ggc gga ccc tcc gtg ttc ctg ttc	768
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe	
245 250 255	
ccc ccc aag ccc aag gac acc ctc atg atc agc cgg acc ccc gag gtg	816
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val	
260 265 270	
acc tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gag gac ccc gag gtg aag ttc	864
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe	
275 280 285	
aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cac aac gcc aag acc aag ccc	912
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro	
290 295 300	
cgg gag gag cag tac aac agc acc tac cgg gtg gtg agc gtg ctc acc	960
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr	
305 310 315 320	
gtg ctg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag gag tac aag tgc aag gtg	1008
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val	
325 330 335	

ES 2 370 051 T3

agc aac aag gcc ctg cct gcc ccc atc gag aag acc atc agc aag gcc 1056
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 340 345 350

aag ggc cag ccc cgg gag ccc cag gtg tac acc ctg ccc ccc agc cgg 1104
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 355 360 365

gag gag atg acc aag aac cag gtg tcc ctc acc tgt ctg gtg aag ggc 1152
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 370 375 380

ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aac ggc cag ccc 1200
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 385 390 395 400

gag aac aac tac aag acc acc ccc cct gtg ctg gac agc gac ggc agc 1248
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 405 410 415

ttc ttc ctg tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc cgg tgg cag cag 1296
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 420 425 430

ggc aac gtg ttc agc tgc agc gtg atg cac gag gcc ctg cac aac cac 1344
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 435 440 445

tac acc cag aag agc ctg agc ctg agc ccc ggc aag 1380
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 131

<211> 460

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada CR4374

10 <400> 131

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

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

Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Leu Tyr Arg Pro Ser

ES 2 370 051 T3

50	55	60
Leu 65	Lys 70	Ser 75
Arg 70	Leu 75	Thr 80
Thr 80	Ile 85	Thr 90
Thr 90	Lys 95	Met 100
Met 100	Met 105	Asp 110
Asp 110	Pro 115	Val 120
Val 120	Val 125	Asp 130
Asp 130	Thr 135	Ala 140
Thr 140	Ala 145	Pro 150
Ala 150	Pro 155	Leu 160
Pro 160	Leu 165	Val 170
Leu 170	Val 175	Cys 180
Val 180	Lys 185	Val 190
Lys 190	Ser 195	Thr 200
Ser 195	Ser 200	Val 205
Ser 205	Thr 210	Val 215
Thr 210	Val 220	Asn 225
Val 220	Asn 225	His 230
Asn 230	His 235	Lys 240
His 235	Lys 240	Thr 245
Lys 240	Thr 245	His 250
Thr 250	His 255	Pro 260
His 255	Pro 260	Val 265
Pro 260	Val 265	Thr 270
Val 265	Thr 270	Pro 275
Thr 270	Pro 275	Val 280
Pro 275	Val 280	Lys 285
Val 280	Lys 285	Thr 290
Lys 285	Thr 290	Pro 295
Thr 290	Pro 295	

ES 2 370 051 T3

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

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

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

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

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
370 375 380

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
385 390 395 400

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

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
420 425 430

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
435 440 445

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

<210> 132

<211> 648

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera CR4271

10 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(648)

<223>

<400> 132

ES 2 370 051 T3

cag tcc gcc ctg acc cag ccc cgc tca gtg tcc ggg tct cct gga cag 48
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

tca gtc acc atc tcc tgc act gga acc agc agt gat gtt ggt ggt tat 96
 Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30

aac tat gtc tcc tgg tac caa cat cac cca ggc aaa gcc ccc aaa ctc 144
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

atg att tat gat gtc agt aat cgg ccc tta ggg gtt tct aat cgc ttc 192
 Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Leu Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

tct ggc tcc aag tct ggc aac acg gcc tcc ctg acc atc tct ggg ctc 240
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

cag gct gag gac gag gct gat tat tac tgc agc tca tat aca agc agc 288
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95

agc act tat gtc ttc gga act ggg acc aag ctt acc gtg ctg ggc cag 336
 Ser Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc tcc tcc gag gag 384
 Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 115 120 125

ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac 432
 Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 130 135 140

cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc agc ccc gtg aag 480
 Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
 145 150 155 160

gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc aac aac aag tac 528
 Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 165 170 175

gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag tgg aag agc cac 576
 Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
 180 185 190

cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc acc gtg gag aag 624
 Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
 195 200 205

acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc 648
 Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 133

<211> 216

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 370 051 T3

<220>

<223> Cadena ligera CR4271

<400> 133

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

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

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Leu Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

5

<210> 134

<211> 660

ES 2 370 051 T3

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

5

<223> Cadena ligera CR4274

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(660)

10

<223>

<400> 134

gac atc gtg atg acc cag tct cca gac tcc ctg gct gtg tct ctg ggc	48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
1 5 10 15	
gag agg gcc acc atc aac tgc aag tcc agc cag agt gtt tta tac agc	96
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser	
20 25 30	
tcc aac aat aag aac tac tta gct tgg tac cag cag aaa cca gga cag	144
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
35 40 45	
cct cct aag ctg ctc att tac tgg gca tct acc cgg gaa tcc ggg gtc	192
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	
50 55 60	
cct gac cga ttc agt ggc agc ggg tct ggg aca gat ttc act ctc acc	240
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr	
65 70 75 80	
atc agc agc ctg cag gct gaa gat gtg gca gtt tat tat tgt cag caa	288
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln	
85 90 95	
tat tat agt act cct ccg act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc	336
Tyr Tyr Ser Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile	
100 105 110	
aag cgg acc gtg gcc gct ccc agc gtg ttc atc ttc ccc ccc tcc gac	384
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp	
115 120 125	

ES 2 370 051 T3

gag cag ctg aag agc ggc acc gcc agc gtg gtg tgc ctg ctg aac aac 432
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

ttc tac ccc cgg gag gcc aag gtg cag tgg aag gtg gac aac gcc ctg 480
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

cag agc ggc aac agc cag gag agc gtg acc gag cag gac agc aag gac 528
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

tcc acc tac agc ctg agc agc acc ctc acc ctg agc aag gcc gac tac 576
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

gag aag cac aag gtg tac gcc tgc gag gtg acc cac cag ggc ctg agc 624
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205

agc ccc gtg acc aag agc ttc aac cgg ggc gag tgt 660
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 135
 <211> 220
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena ligera CR4274

10 <400> 135

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

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

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

ES 2 370 051 T3

				85						90					95			
Tyr	Tyr	Ser	Thr	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile			
			100					105					110					
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp			
		115					120					125						
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn			
	130					135					140							
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu			
145					150					155					160			
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp			
			165						170					175				
Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr			
			180					185						190				
Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser			
		195					200					205						
Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys							
	210					215					220							

<210> 136
 <211> 636
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena ligera CR4283
 10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(636)
 <223>
 <400> 136

	gac	atc	cag	atg	acc	cag	tct	cct	tcc	acc	ctg	tct	gca	tct	gta	gga		
15	1			5						10					15			
	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly		

48

ES 2 370 051 T3

gac aga gtc acc atc act tgc cgg gcc agt cag agt att agt agc tgg 96
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

ttg gcc tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aat ctc ctg atc 144
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
 35 40 45

tat gct gca tcc agt ttg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc 192
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

gat gac tct gca act tat tac tgc caa cag tat aat act tat ccc ctc 288
 Asp Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Leu
 85 90 95

act ttc ggg acc aag gtg gag atc aag cgg acc gtg gcc gct ccc agc 336
 Thr Phe Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
 100 105 110

gtg ttc atc ttc ccc ccc tcc gac gag cag ctg aag agc ggc acc gcc 384
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
 115 120 125

agc gtg gtg tgc ctg ctg aac aac ttc tac ccc cgg gag gcc aag gtg 432
 Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
 130 135 140

cag tgg aag gtg gac aac gcc ctg cag agc ggc aac agc cag gag agc 480
 Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
 145 150 155 160

gtg acc gag cag gac agc aag gac tcc acc tac agc ctg agc agc acc 528
 Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
 165 170 175

ctc acc ctg agc aag gcc gac tac gag aag cac aag gtg tac gcc tgc 576
 Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
 180 185 190

gag gtg acc cac cag ggc ctg agc agc ccc gtg acc aag agc ttc aac 624
 Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
 195 200 205

cgg ggc gag tgt 636
 Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 137

<211> 212

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera CR4283

10 <400> 137

ES 2 370 051 T3

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
100 105 110

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

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
130 135 140

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

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
165 170 175

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
180 185 190

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
195 200 205

Arg Gly Glu Cys
210

<210> 138

<211> 651

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 370 051 T3

<220>

<223> Cadena ligera CR4289

<220>

<221> CDS

5

<222> (1)..(651)

<223>

<400> 138

tcg acg gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct	48
Ser Thr Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser	
1 5 10 15	
cca ggg gaa aca gcc acc ctc tcc tgc agg acc agt cag agt gtt agt	96
Pro Gly Glu Thr Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Val Ser	
20 25 30	
agc agc tac tta ggc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg	144
Ser Ser Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg	
35 40 45	
ctc ctc atc tat ggt gca tcc atc agg gcc act ggc atc cca gcc agg	192
Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg	
50 55 60	
ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gag ttc act ctc acc atc gac agc	240
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser	
65 70 75 80	
cta cag tct gaa gat ttt gca gtt tat tac tgt cag cag tat aat aac	288
Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn	
85 90 95	
tgg cct ccg atc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa cgt	336
Trp Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg	
100 105 110	
gcg gcc gca ccc agc gtg ttc atc ttc ccc ccc tcc gac gag cag ctg	384
Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu	
115 120 125	
aag agc ggc acc gcc agc gtg gtg tgc ctg ctg aac aac ttc tac ccc	432
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro	
130 135 140	
cgg gag gcc aag gtg cag tgg aag gtg gac aac gcc ctg cag agc ggc	480

ES 2 370 051 T3

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

aac agc cag gag agc gtg acc gag cag gac agc aag gac tcc acc tac 528
 Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 165 170 175

agc ctg agc agc acc ctc acc ctg agc aag gcc gac tac gag aag cac 576
 Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
 180 185 190

aag gtg tac gcc tgc gag gtg acc cac cag ggc ctg agc agc ccc gtg 624
 Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 195 200 205

acc aag agc ttc aac cgg ggc gag tgt 651
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 139

5 <211> 217

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Cadena ligera CR4289

<400> 139

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

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

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

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg
 50 55 60

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

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

Trp Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

ES 2 370 051 T3

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 140

<211> 648

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera CR4299

10 <220>

<221> CDS

<222> (1).. (698)

<223>

<400> 140

tcc tac gtg ctg act cag cca ccc tcg ctg tct gca gcc ccc agg cag 48
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ala Pro Arg Gln
 1 5 10 15

agg gtc acc atc tcc tgt tct gga agc agc tcc aat atc gga aat tat 96
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Tyr
 20 25 30

15 ggt gtg aac tgg tac cag cag ctc cca gga aag gct ccc aaa ctc ctc 144

ES 2 370 051 T3

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

atc tat tat gat gat ctg ctg ccc tca ggg gtc tct gac cga ttc tct 192
 Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

ggc tcc aag tct ggc acc tca gcc tcc ctg gcc atc agt ggg ctc cag 240
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80

tct gag gat gaa ggt gat tat tac tgt gca gcg tgg gat gac acc cta 288
 Ser Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu
 85 90 95

agt gct tgg gtg ttc ggc gga ggc acc aag ctt acc gtg ctg ggc cag 336
 Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc tcc tcc gag gag 384
 Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 115 120 125

ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac 432
 Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 130 135 140

cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc agc ccc gtg aag 480
 Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
 145 150 155 160

gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc aac aac aag tac 528
 Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 165 170 175

gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag tgg aag agc cac 576
 Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
 180 185 190

cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc acc gtg gag aag 624
 Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
 195 200 205

acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc 648
 Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 141

<211> 216

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera CR4299

10 <400> 141

ES 2 370 051 T3

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Tyr
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu
85 90 95

Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 142

<211> 648

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 370 051 T3

<223> Cadena ligera CR4311
<220>

<221> CDS

5 <222> (1)..(648)

<223>

<400> 142

cag tcc gtg ctg acc cag cct ccc tca gtg tct gcg gcc cca gga cag	48
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln	
1 5 10 15	
aag gtc acc atc tcc tgc tct gga acc agc tcc aat att ggg gat aat	96
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Asp Asn	
20 25 30	
tat gta tcc tgg tac cag cac ctc cca gga aca gcc ccc aaa ctc ctc	144
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu	
35 40 45	
att tat gac aat aat aag cga ccc tca ggg att cct gac cga ttc tct	192
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
50 55 60	
ggc tcc aag tct ggc acg tca gcc acc ctg ggc gtc acc gga ctc cag	240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Val Thr Gly Leu Gln	
65 70 75 80	
act ggg gac gag gcc gat tat tac tgc gga aca tgg gat agc agc ctg	288
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu	
85 90 95	
act gct gtg gtc ttc ggc gga ggc acc aag ctt acc gtg ctg ggc cag	336
Thr Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln	
100 105 110	
ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc tcc tcc gag gag	384
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu	
115 120 125	
ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac	432
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr	
130 135 140	
cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc agc ccc gtg aag	480
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys	
145 150 155 160	
gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc aac aac aag tac	528
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr	
165 170 175	

ES 2 370 051 T3

gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag tgg aag agc cac 576
 Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
 180 185 190

cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc acc gtg gag aag 624
 Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
 195 200 205

acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc 648
 Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 143

<211> 216

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera CR4311

10 <400> 143

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

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

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Val Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95

Thr Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 130 135 140

ES 2 370 051 T3

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

- <210> 144
- <211> 654
- 5 <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- <223> Cadena ligera CR4325

- 10 <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(654)
- <223>
- <400> 144

gac atc gtg atg acc cag tct cca gac tcc ctg gct gtg tct ctg ggc 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

gag agg gcc acc atc aac tgc aag tcc agc cag agt gtt tta tac agc 96
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

tcc aac aat aag aac tac tta gct tgg tac cag cag aaa cca gga cag 144
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

cct cct aag ctg ctc att tac tgg gca tct acc cgg gaa tcc ggg gtc 192
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

15

ES 2 370 051 T3

cct gac cga ttc agt ggc agc ggg tct ggg aca gat ttc act ctc acc 240
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

atc agc agc ctg cag gct gaa gat gtg gca gtt tat tac tgt cag caa 288
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95

tat tat agt acc ccg ttg acg ttc ggg acc aag gtg gag atc aag cgg 336
 Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

acc gtg gcc gct ccc agc gtg ttc atc ttc ccc ccc tcc gac gag cag 384
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

ctg aag agc ggc acc gcc agc gtg gtg tgc ctg ctg aac aac ttc tac 432
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

ccc cgg gag gcc aag gtg cag tgg aag gtg gac aac gcc ctg cag agc 480
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

ggc aac agc cag gag agc gtg acc gag cag gac agc aag gac tcc acc 528
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

tac agc ctg agc agc acc ctc acc ctg agc aag gcc gac tac gag aag 576
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

cac aag gtg tac gcc tgc gag gtg acc cac cag ggc ctg agc agc ccc 624
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

gtg acc aag agc ttc aac cgg ggc gag tgt 654
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 145

<211> 218

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera CR4325

10 <400> 145

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30

ES 2 370 051 T3

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

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

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

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

Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

<210> 146

<211> 645

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera CR4353

10 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(645)

<223>

<400> 146

ES 2 370 051 T3

tcg acg gaa acg aca ctc acg cag tcc cca ggc acc ctg tct ttg tct	48
Ser Thr Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser	
1 5 10 15	
ccc ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc aga gcc agt cag agt gtt agc	96
Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser	
20 25 30	
aac acc ttc tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg	144
Asn Thr Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg	
35 40 45	
ctc ctc atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg	192
Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg	
50 55 60	
ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga	240
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg	
65 70 75 80	
ctg gag cct gaa gat ttt gca gcg tat tac tgt cag cag tat ggt agc	288
Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser	
85 90 95	
tcg ctc act ttc ggc cct ggg acc aaa gtg gat atc aaa cgt gcg gcc	336
Ser Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala	
100 105 110	
gca ccc agc gtg ttc atc ttc ccc ccc tcc gac gag cag ctg aag agc	384
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser	
115 120 125	
ggc acc gcc agc gtg gtg tgc ctg ctg aac aac ttc tac ccc egg gag	432
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu	
130 135 140	
gcc aag gtg cag tgg aag gtg gac aac gcc ctg cag agc ggc aac agc	480
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser	
145 150 155 160	
cag gag agc gtg acc gag cag gac agc aag gac tcc acc tac agc ctg	528
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu	
165 170 175	
agc agc acc ctc acc ctg agc aag gcc gac tac gag aag cac aag gtg	576
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val	
180 185 190	
tac gcc tgc gag gtg acc cac cag ggc ctg agc agc ccc gtg acc aag	624
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys	
195 200 205	
agc ttc aac cgg ggc gag tgt	645
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
210 215	

5 <210> 147
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 370 051 T3

<220>

<223> Cadena ligera CR4353

<400> 147

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Ala Ala
100 105 110

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

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

5 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 148

ES 2 370 051 T3

<211> 663
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Cadena ligera CR4361
 <220>
 <221> CDS

10 <222> (1)..(663)

<223>
 <400> 148

tcg acg gat gtt gtg atg act cag tct cca gac tcc ctg gct gtg tct	48
Ser Thr Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser	
1 5 10 15	
ctg ggc gag agg gcc acc atc aac tgc aag tcc agc cag aat att tta	96
Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Asn Ile Leu	
20 25 30	
gac aac tcc gac aat aag aac ttc tta gct tgg tac cag cag aaa cca	144
Asp Asn Ser Asp Asn Lys Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro	
35 40 45	
gga cag cct cct aaa ttg ctc att tac tgg gca tct gcc cgg gag tcc	192
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ala Arg Glu Ser	
50 55 60	
ggg gtc cct gac cga ttc agt ggc agc ggg tct ggg aca gat ttc act	240
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
65 70 75 80	
ctc acc atc agc agc ctg cag gct gaa gat gtg gca ctt tat tac tgt	288
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Leu Tyr Tyr Cys	
85 90 95	

ES 2 370 051 T3

cag caa tat tat aat act ccc atc acc ttc ggt caa ggg aca cga ctg 336
 Gln Gln Tyr Tyr Asn Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu
 100 105 110

gag att aaa cgt gcg gcc gca ccc agc gtg ttc atc ttc ccc ccc tcc 384
 Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 115 120 125

gac gag cag ctg aag agc ggc acc gcc agc gtg gtg tgc ctg ctg aac 432
 Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 130 135 140

aac ttc tac ccc cgg gag gcc aag gtg cag tgg aag gtg gac aac gcc 480
 Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 145 150 155 160

ctg cag agc ggc aac agc cag gag agc gtg acc gag cag gac agc aag 528
 Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 165 170 175

gac tcc acc tac agc ctg agc agc acc ctc acc ctg agc aag gcc gac 576
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 180 185 190

tac gag aag cac aag gtg tac gcc tgc gag gtg acc cac cag ggc ctg 624
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 195 200 205

agc agc ccc gtg acc aag agc ttc aac cgg ggc gag tgt 663
 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 149
 <211> 221
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena ligera CR4361
 10 <400> 149

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

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Asn Ile Leu
 20 25 30

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

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ala Arg Glu Ser

ES 2 370 051 T3

```

          50                55                60

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

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

Gln Gln Tyr Tyr Asn Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu
                100                          105                          110

Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
                115                          120                          125

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
    130                          135                          140

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
145                          150                          155                          160

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

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

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

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                          215                          220
    
```

<210> 150

<211> 651

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera CR4374

10 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(651)

<223>

<400> 150

ES 2 370 051 T3

cag tcc gtg ctg acc cag cct ccc tca gtg tct ggg gcc cca ggg cag 48
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

agg gtc acc atc tcc tgc act ggg agc agc tcc aac atc ggg gca ggt 96
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

tat gat gta cac tgg tac cag cag ctt cca gga aca gcc ccc aaa ctc 144
 Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

ctc atc tat ggt aac agc aat cgg ccc tca ggg gtc cct gac cga ttc 192
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

tct ggc tcc aag tct ggc acc tca gcc tcc ctg gcc atc act ggg ctc 240
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80

cag gct gag gat gag gct gat tat tac tgc cag tcc tat gac agc agc 288
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95

ttg agt ggt tcg gtg ttc ggc gga ggc acc aag ctt acc gtg ctg ggc 336
 Leu Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc ccc tcc tcc gag 384
 Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 115 120 125

gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc 432
 Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 130 135 140

tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac agc agc ccc gtg 480
 Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 145 150 155 160

aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag agc aac aac aag 528
 Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 165 170 175

tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag cag tgg aag agc 576
 Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 180 185 190

cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc agc acc gtg gag 624
 His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 195 200 205

aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc 651
 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 151
 <211> 217
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 370 051 T3

<220>

<223> Cadena ligera CR4374

<400> 151

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

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

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

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

5

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 152

<211> 23

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> HuVlambda1A	
	<400> 152	
	cagtctgtgc tgactcagcc acc	23
10	<210> 153	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> HuVlambda1B	
	<400> 153	
	cagtctgtgy tgacgcagcc gcc	23
20	<210> 154	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> HuVlambda1C	
	<400> 154	
	cagtctgtcg tgacgcagcc gcc	23
30	<210> 155	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> HuVlambda2	
	<400> 155	
	cartctgcc tgactcagcc t	21
40	<210> 156	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> HuVlambda3A	
	<400> 156	
	tcctatgwgc tgactcagcc acc	23
50	<210> 157	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> HuVlambda3B	
	<400> 157	
	tcttctgagc tgactcagga ccc	23

<210> 158
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> HuVlambda4
 <400> 158
 cacgttatac tgactcaacc gcc 23
 10
 <210> 159
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> HuVlambda5
 <400> 159
 caggctgtgc tgactcagcc gtc 23
 20
 <210> 160
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> HuVlambda6
 <400> 160
 aattttatgc tgactcagcc cca 23
 30
 <210> 161
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> HuVlambda7/8
 <400> 161
 cagrctgtgg tgacycagga gcc 23
 40
 <210> 162
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> HuVlambda9
 <400> 162
 cwgctgtgc tgactcagcc mcc 23
 50
 <210> 163
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> HuVkappa1B
 <400> 163

	gacatccagw tgacccagtc tcc	23
	<210> 164	
	<211> 23	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> HuVkappa2	
10	<400> 164	
	gatgtgtga tgactcagtc tcc	23
	<210> 165	
	<211> 23	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> HuVkappa3	
20	<400> 165	
	gaaattgtgw tgacrcagtc tcc	23
	<210> 166	
	<211> 23	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> HuVkappa4	
30	<400> 166	
	gatattgtga tgaccacac tcc	23
	<210> 167	
	<211> 23	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> HuVkappa5	
40	<400> 167	
	gaaacgacac tcacgcagtc tcc	23
	<210> 168	
	<211> 23	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> HuVkappa6	
50	<400> 168	
	gaaattgtgc tgactcagtc tcc	23
	<210> 169	
	<211> 41	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> HuVkappa1B-Sall	

	<400> 169	
	tgagcacaca ggtcgacgga catccagwtg acccagtctc c	41
	<210> 170	
5	<211> 41	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> HuVkappa2-Sall	
	<400> 170	
	tgagcacaca ggtcgacgga tgtgtgatg actcagtctc c	41
	<210> 171	
15	<211> 41	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> HuVkappa3B-Sall	
	<400> 171	
	tgagcacaca ggtcgacgga aattgtgwtg acrcagtctc c	41
	<210> 172	
25	<211> 41	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> HuVkappa4B-Sall	
	<400> 172	
	tgagcacaca ggtcgacgga tattgtgatg acccactc c	41
	<210> 173	
35	<211> 41	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
40	<223> HuVkappa5-Sall	
	<400> 173	
	tgagcacaca ggtcgacgga aacgacactc acgcagtctc c	41
	<210> 174	
45	<211> 41	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> HuVkappa6-Sall	
	<400> 174	
	tgagcacaca ggtcgacgga aattgtgctg actcagtctc c	41
	<210> 175	
55	<211> 48	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

<220>
 <223> HuJkappa1-NotI
 <400> 175
 5 gagtcattct cgactgCGG cGcagGtt gattccacc ttgtccc 48
 <210> 176
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> HuJkappa2-NotI
 <400> 176
 15 gagtcattct cgactgCGG cGcagGtt gatctccagc ttgtccc 48
 <210> 177
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> HuJkappa3-NotI
 <400> 177
 25 gagtcattct cgactgCGG cGcagGtt gatctccact ttgtccc 48
 <210> 178
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> HuJkappa4-NotI
 <400> 178
 35 gagtcattct cgactgCGG cGcagGtt gatctccacc ttgtccc 48
 <210> 179
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> HuJkappa5-NotI
 <400> 179
 45 gagtcattct cgactgCGG cGcagGtt aatctccagt cgtgtccc 48
 <210> 180
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> HuVlambda1A-Sall
 <400> 180
 55 tgagcacaca ggtcGacGca gtctgtGctg actcagccac c 41
 <210> 181
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> HuVlambda1B-Sall
 <400> 181
 5 tgagcacaca ggtcgacgca gtctgtgytg acgcagccgc c 41

 <210> 182
 <211> 41
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Huvlambda1C-Sall
 <400> 182
 15 tgagcacaca ggtcgacgca gtctgtcgtg acgcagccgc c 41

 <210> 183
 <211> 39
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> HuVlambda2-Sall
 <400> 183
 25 tgagcacaca ggtcgacgca rctgcctctg actcagcct 39

 <210> 184
 <211> 41
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> HuV1ambda3A-Sall
 <400> 184
 35 tgagcacaca ggtcgacgtc ctatgwgtg actcagccac c 41

 <210> 185
 <211> 41
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> HuVlambda3B-Sall
 <400> 185
 45 tgagcacaca ggtcgacgtc ttctgagctg actcaggacc c 41

 <210> 186
 <211> 41
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> HuVlambda4-Sall
 <400> 186
 55 tgagcacaca ggtcgacgca cgttatactg actcaaccgc c 41

 <210> 187
 <211> 41

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> HuVlambda5-Sall
 <400> 187
 tgagcacaca ggtcgacgca ggctgtgctg actcagccgt c 41

 <210> 188
 10 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 15 <223> HuVlambda6-Sall
 <400> 188
 tgagcacaca ggtcgacgaa ttttatgctg actcagcccc a 41

 <210> 189
 20 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> HuVlambda7/8-Sall
 <400> 189
 tgagcacaca ggtcgacgca grctgtggtg acycaggagc c 41

 <210> 190
 30 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> HuVlambda9-Sall
 <400> 190
 tgagcacaca ggtcgacgaw gcctgtgctg actcagccmc c 41

 <210> 191
 40 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> HuJlambda1-NotI
 <400> 191
 gagtcattct cgactgcgg cgcacctag gacggtgacc ttgtccc 48

 <210> 192
 50 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 55 <223> HuJlambda2/3-NotI
 <400> 192
 gagtcattct cgactgcgg cgcacctag gacggtcagc ttgtccc 48

<210> 193
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> HuJlambda4/5-NotI
 <400> 193
 gagtcattct cgactgcgg cgcacytaa aacggtgagc tgggtccc 48
 10
 <210> 194
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> HuVH1B/7A
 <400> 194
 cagrtgcagc tgggtcartc tgg 23
 20
 <210> 195
 <211> 23
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> HuVH1C
 <400> 195
 30 saggtccagc tggtrcagtc tgg 23
 <210> 196
 <211> 23
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> HuVH2B
 <400> 196
 40 saggtgcagc tgggtggagtc tgg 23
 <210> 197
 <211> 23
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> HuVH3B
 <400> 197
 50 saggtgcagc tgggtggagtc tgg 23
 <210> 198
 <211> 23
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> HuVH3C
 <400> 198

	gaggtgcagc tggaggagwc ygg	23
	<210> 199	
	<211> 23	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> HuVH4B	
10	<400> 199	
	caggtgcagc tacagcagtg ggg	23
	<210> 200	
	<211> 23	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> HuVH4C	
20	<400> 200	
	cagstgcagc tgcaggagtc sgg	23
	<210> 201	
	<211> 23	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> HuVH5B	
30	<400> 201	
	gargtgcagc tggcagtc tgg	23
	<210> 202	
	<211> 23	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> HuVH6A	
40	<400> 202	
	caggtacagc tgcagcagtc agg	23
	<210> 203	
	<211> 56	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> HuVH1B/7A-Sfil	
50	<400> 203	
	gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccagrtgc agctggtgca rctgg	56
	<210> 204	
	<211> 56	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> HuVH1C-Sfil	

<400> 204
 gtctctgcaa ctgcggccca gccggccatg gccsaggtcc agctggrca gtctgg 56

<210> 205
 5 <211> 56
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> HuVH2B-Sfil
 <400> 205
 gtctctgcaa ctgcggccca gccggccatg gcccagrtca ccttgaagga gtctgg 56

<210> 206
 15 <211> 56
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <223> HuVH3B-Sfil
 <400> 206
 gtctctgcaa ctgcggccca gccggccatg gccsaggtgc agctggtgga gtctgg 56

<210> 207
 25 <211> 56
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> HuVH3C-Sfil
 <400> 207
 gtctctgcaa ctgcggccca gccggccatg gccgaggtgc agctggtgga gwcygg 56

<210> 208
 35 <211> 56
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 40 <223> HuVH4B-Sfil
 <400> 208
 gtctctgcaa ctgcggccca gccggccatg gcccaggtgc agctacagca gtgggg 56

<210> 209
 45 <211> 56
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> HuVH4C-Sfil
 <400> 209
 gtctctgcaa ctgcggccca gccggccatg gcccagstgc agctgcagga gtcsgg 56

<210> 210
 55 <211> 56
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> HuVH5B-Sfil

<400> 210
 gtcctcgcaa ctgcgGCCCA gccggccatg gccgargtgc agctggtgca gtctgg 56
 5
 <210> 211
 <211> 56
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> HuVH6A-Sfil
 <400> 211
 gtcctcgcaa ctgcgGCCCA gccggccatg gccaggtac agctgcagca gtcagg 56
 15
 <210> 212
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20
 <220>
 <223> HuJH1/2-XhoI
 <400> 212
 gagtcattct cgactcgaga cggtgaccag ggtgcc 36
 25
 <210> 213
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30
 <220>
 <223> HuJH3-XhoI
 <400> 213
 gagtcattct cgactcgaga cggtgaccat tgtccc 36
 35
 <210> 214
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> HuJH4/5-XhoI
 <400> 214
 gagtcattct cgactcgaga cggtgaccag ggtccc 36
 45
 <210> 215
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50
 <220>
 <223> HuJH6-XhoI
 <400> 215
 gagtcattct cgactcgaga cggtgaccgt ggtccc 36
 55
 <210> 216
 <211> 5855
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 370 051 T3

<220>

<223> Vector pCR-IgM

<400> 216

	gttctttcct gcgttatccc ctgattctgt ggataaccgt attaccgcct ttgagtgagc	60
	tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga gcgcagcgag tcagtgagcg aggaagcggg	120
	agagcgcca atacgcaaac cgctctccc cgcgcgttgg ccgattcatt aatgcagctg	180
	gcacgacagg tttcccgact ggaaagcggg cagtgagcgc aacgcaatta atgtgagtta	240
	gctcactcat taggcacccc aggctttaca ctttatgctt ccggctcgta tgttgtgtgg	300
	aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg aaacagctat gaccatgatt acgccaagct	360
	cagaattaac cctcactaaa gggactagtc ctgcaggttt aaacgaattc gcccttcagg	420
	gagtgctagc gcccacaacc ttttcccct cgtctcctgt gagaattccc cgtcggatac	480
	gagcagcgtg gccgttggct gcctcgcaca ggacttcctt cccgactcca tcactttctc	540
5	ctggaaatac aagaacaact ctgacatcag cagcaccggg ggcttcccat cagtcctgag	600

ES 2 370 051 T3

agggggcaag tacgcagcca cctcacaggt gctgctgcct tccaaggacg tcatgcaggg 660
 cacagacgaa cacgtggtgt gcaaagtcca gcacccaac ggcaacaaag aaaagaacgt 720
 gcctcttcca ggtgagggcc gggcccagcc accgggacag agagggagcc gaagggggcg 780
 ggagtggcgg gcaccgggct gacacgtgtc cctcactgca gtgattgctg agctgcctcc 840
 caaagtgagc gtcttcgtcc caccocgca cggcttcttc ggcaaccccc gcaagtccaa 900
 gctcatctgc caggccacgg gtttcagtcc ccggcagatt caggtgtcct ggctgcgca 960
 ggggaagcag gtgggtctg gcgtcaccac ggaccaggtg caggctgagg ccaaagagtc 1020
 tgggcccacg acctacaagg tgaccagcac actgaccatc aaagagagcg actggctcag 1080
 ccagagcatg ttcacctgcc gcgtggatca caggggctcg accttcagc agaatgcgtc 1140
 ctccatgtgt gtccccggtg agtgacctgt ccccaggggc agcaccacc gacacacagg 1200
 ggtccactcg ggtctggcat tcgccacccc ggatgcagcc atctactccc tgagccttgg 1260
 ctcccagag cggccaaggg caggggctcg ggcggcagga ccctgggct cggcagaggc 1320
 agttgctact ctttgggtgg gaacctgcc tccgccaca tccacacctg cccacctct 1380
 gactcccttc tcttgactcc agatcaagac acagccatcc gggctctcgc catccccca 1440
 tcctttgcca gcctcttct caccaagtcc accaagtga cctgcctggt cacagacctg 1500
 accacctatg acagcgtgac catctcctgg acccgcaga atggcgaagc tgtgaaaacc 1560
 cacaccaaca tctccgagag ccacccaat gccacttca gcgcctggg tgaggccagc 1620
 atctgcgagg atgactggaa ttccggggag aggttcacgt gcaccgtgac ccacacagac 1680
 ctgccctcgc cactgaagca gaccatctcc cggcccaagg gtaggccccca ctcttgcccc 1740
 tcttctgca ctccctggga cctcccttgg cctctggggc atggtggaag gcaccctca 1800
 ctccccggtt gtctgggcaa ctggggaaaa ggggactcaa cccagccca caggctggtc 1860
 cccccactgc ccgcctca ccacctctc tgttcacagg ggtggcctg cacaggcccg 1920
 atgtctactt gctgccacca gccgggagc agctgaacct gcgggagtcg gccaccatca 1980
 cgtgcctggt gacgggcttc tctcccggc acgtcttctg gcagtggatg cagagggggc 2040
 agcccttctc ccgggagaag tatgtgacca gcgccccaat gcctgagccc caggccccag 2100
 gccggtactt cgcccacagc atcctgaccg tgtccgaaga ggaatggaac acgggggaga 2160
 cctacacctg cgtggtggcc catgaggccc tgcccacag ggtcaccgag aggaccgtgg 2220
 acaagtccac cggtaaacc accctgtaca acgtgtccct ggtcatgtcc gacacagctg 2280
 gcacctgcta ctgatgatct agatctagaa cacaaagggc gaattcgcgg ccgctaaatt 2340
 caattogccc tatagtgagt cgtattacaa ttcactggcc gtcgttttac aacgtcgtga 2400
 ctgggaaaac cctggcgta cccaacttaa tcgccttgca gcacatcccc ctttcgcccag 2460
 ctggcgtaat agcgaagagg cccgcaccga tcgcccttcc caacagttgc gcagcctata 2520

ES 2 370 051 T3

cgtacggcag ttttaaggttt acacctataa aagagagagc cgttatcgtc tgtttggtga 2580
 tgtacagagt gatattattg acacgcgagg ggcacggatg gtgatcccc tggccagtgc 2640
 acgtctgctg tcagataaag tctcccgtga actttaccg gtggtgcata tcggggatga 2700
 aagctggcgc atgatgacca ccgatatggc cagtgtgccg gtctccgta tcggggaaga 2760
 agtggctgat ctacagccacc gcgaaaatga catcaaaaac gccattaacc tgatgttctg 2820
 gggaaataa atgtcaggca tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga tccttttcac 2880
 gtagaaagcc agtccgcaga aacgggtgctg accccggatg aatgtcagct actgggctat 2940
 ctggacaagc gaaaacgcaa gcgcaaagag aaagcaggta gcttgacagtg ggcttacatg 3000
 gcgatagcta gactgggcgg ttttatggac agcaagcгаа ccggaattgc cagctggggc 3060
 gccctctggt aagggttggga agccctgcaa agtaaactgg atggctttct cgccgccaag 3120
 gatctgatgg cgcaggggat caagctctga tcaagagaca ggatgaggat cgtttcgcac 3180
 gattgaacaa gatggattgc acgcaggttc tccggccgct tgggtggaga ggctattcgg 3240
 ctatgactgg gcacaacaga caatcggctg ctctgatgcc gccgtgttcc ggctgtcagc 3300
 gcagggggcgc ccggttcttt ttgtcaagac cgacctgtcc ggtgccctga atgaactgca 3360
 agacgaggca gcgcggctat cgtggctggc cacgacgggc gttccttgcg cagctgtgct 3420
 cgacgttgct actgaagcgg gaagggactg gctgctattg ggcgaaagtgc cggggcagga 3480
 tctcctgtca tctcacctg ctccctgccg gaaagtatcc atcatggctg atgcaatgcg 3540
 gcggctgcat acgcttgatc cggctacctg ccattcgcac caccaagcga aacatcgcac 3600
 cgagcgagca cgtactcgga tggagccgg tcttgctgat caggatgatc tggacgaaga 3660
 gcatcagggg ctgcgcagc ccgaactggt cgccaggctc aaggcgagca tgcccgcagg 3720
 cgaggatctc gtcgtgacct atggcgatgc ctgcttgccg aatatcatgg tggaaaatgg 3780
 ccgcttttct ggattcatcg actgtggccg gctgggtgtg gcggaccgct atcaggacat 3840
 agcgttggct acccgtgata ttgctgaaga gcttggcggc gaatgggctg accgcttct 3900
 cgtgctttac ggtatcgccg ctcccattc gcagcgcac gccttctatc gccttcttga 3960
 cgagttcttc tgaattatta acgcttaca tttcctgatg cggtatcttc tccttacgca 4020
 tctgtgcggc atttcacacc gcatacaggt ggcacttttc ggggaaatgt gcgcggaacc 4080
 cctatttgtt tattttteta aatacattca aatatgtatc cgctcatgag acaataaccc 4140
 tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga gtattcaaca tttccgtgtc 4200
 gcccttattc ccttttttgc ggcattttgc cttcctgttt ttgctcacc agaaacgctg 4260
 gtgaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag tgggttacat cgaactggat 4320
 ctcaacagcg gtaagatcct tgagagtttt cgccccgaag aacgttttcc aatgatgagc 4380

ES 2 370 051 T3

acttttaaag ttctgctatg tggcgcggta ttatcccgta ttgacgccgg gcaagagcaa 4440
ctcggtgccc gcatacacta ttctcagaat gacttggttg agtactcacc agtcacagaa 4500
aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca gtgctgccat aaccatgagt 4560
gataaactg cggccaactt acttctgaca acgatcggag gaccgaagga gctaaccgct 4620
tttttgaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc ggagctgaat 4680
gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg tagcaatggc aacaacgttg 4740
cgaaactat taactggcga actacttact ctagcttccc ggcaacaatt aatagactgg 4800
atggaggcgg ataaagtgc aggaccaact ctgcgctcgg cccttcggc tggctggtt 4860
attgctgata aatctggagc cggtgagcgt gggctcgcg gtatcattgc agcactgggg 4920
ccagatggta agccctccg tatcgtagtt atctacacga cggggagtca ggcaactatg 4980
gatgaacgaa atagacagat cgtgagata ggtgcctcac tgattaagca ttggtaactg 5040
tcagaccaag ttactcata tatactttag attgatttaa aacttcattt ttaatttaa 5100
aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca aaatccctta acgtgagttt 5160
tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag gatcttcttg agatcctttt 5220
tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca aaaaaaccac cgctaccagc ggtggtttgt 5280
ttgccgcatc aagagctacc aactctttt ccgaaggtaa ctggcttcag cagagcgcag 5340
ataccaaata ctgtccttct agttagcgcg tagttaggcc accacttcaa gaactctgta 5400
gcaccgccta catacctcgc tctgctaate ctgttaccag tggctgctgc cagtggcgat 5460
aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga cgatagttac cggataaggc gcagcggtcg 5520
ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttgagc gaacgacctc caccgaactg 5580
agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc ccgaaggag aaaggcggac 5640
aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca ggagagcga cgaggagct tccaggggga 5700
aacgcctggt atctttatag tctgtcggg tttcgcacc tctgacttga gcgtcgattt 5760
ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta 5820
cggttcctgg gcttttgctg gccttttgct cacat 5855

<210> 217
<211> 2257
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Cadena pesada CRM4374
10 <220>
<221> Intrón
<222> (697)..(786)

ES 2 370 051 T3

<223>
<220>

<221> Intrón

5 <222> (1589)..(1867)

<223>
<220>

<221> Intrón

<222> (1123)..(1366)

10 <223>

<400> 217

cagatcacct tgaaggagtc tggctcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgttg	60
acctgcacct tctctggggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt	120
cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcagtcattt attggaatga tgataagctc	180
tacaggccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg	240
gtccttaciaa tgaccaagat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga	300
caccgttact atgatattag tggttattac cgtctcttct ctgatgcttt tgatatctgg	360
ggccagggca ccatggtgac cgtgtccagc gctagcgccc caaccctttt ccccctcgtc	420
tcctgtgaga attccccgtc ggatacgagc agcgtggccg ttggctgcct cgcacaggac	480
ttccttcccc actccatcac tttctcctgg aaatacaaga acaactctga catcagcagc	540
accggggct tcccatcagt cctgagaggg ggcaagtacg cagccacctc acaggtgctg	600
ctgccttcca aggacgtcat gcagggcaca gacgaacacg tgggtgtgcaa agtccagcac	660
cccaacggca acaaagaaaa gaacgtgcct cttccaggtg agggccgggc ccagccaccg	720
ggacagagag ggagccgaag ggggcgggag tggcgggcac cgggctgaca cgtgtccctc	780
actgcagtga ttgctgagct gcctcccaaa gtgagcgtct tcgtcccacc ccgcgacggc	840
ttcttcggca acccccgcaa gtccaagctc atctgccagg ccacggggtt cagtccccgg	900

ES 2 370 051 T3

cagattcagg tgtcctggct gcgcgagggg aagcaggtgg ggtctggcgt caccacggac 960
 caggtgcagg ctgaggccaa agagtctggg cccacgacct acaaggtgac cagcacactg 1020
 accatcaaag agagcgactg gctcagccag agcatgttca cctgccgcgt ggatcacagg 1080
 ggctgacct tccagcagaa tgcgtcctcc atgtgtgtcc ccggtgagtg acctgtcccc 1140
 aggggcagca cccaccgaca cacaggggtc cactcgggtc tggcattcgc caccgccgat 1200
 gcagccatct actccctgag ccttggcttc ccagagcggc caagggcagg ggctcgggcg 1260
 gcaggacccc tgggctcggc agaggcagtt gctactcttt gggtggaac catgcctccg 1320
 cccacatcca cacctgcccc acctctgact cccttctctt gactccagat caagacacag 1380
 ccatccgggt ctctgccatc ccccatcctt ttgccagcat ctctctcacc aagtccacca 1440
 agttgacctg cctggtcaca gacctgacca cctatgacag cgtgaccatc tcttgaccc 1500
 gccagaatgg cgaagctgtg aaaaccacaca ccaacatctc cgagagccac cccaatgcc 1560
 ctttcagcgc cgtgggtgag gccagcatct gcgaggatga ctggaattcc ggggagaggt 1620
 tcacgtgcac cgtgaccac acagacctgc cctcgccact gaagcagacc atctcccgc 1680
 ccaagggtag gcccactct tgcctctctt cctgcactcc ctgggacctc ccttggcctc 1740
 tggggcatgg tggaaagcac ccctcactcc cccgttgtct gggcaactgg ggaaaaggg 1800
 actcaacccc agcccacagg ctgggtcccc cactgccccg ccctcaccac catctctgtt 1860
 cacaggggtg gccctgcaca ggcccgatgt ctacttgctg ccaccagccc gggagcagct 1920
 gaacctgcgg gagtcggcca ccatcacgtg cctggtgacg ggcttctctc ccgcgacgt 1980
 cttcgtgcag tggatgcaga gggggcagcc cttgtccccg gagaagtatg tgaccagcgc 2040
 cccaatgcct gagccccagg cccagggcgg gtacttcgcc cacagcatcc tgaccgtgtc 2100
 cgaagaggaa tggaaacagg gggagaccta cacctgcgtg gtggcccatg aggccctgcc 2160
 caacagggtc accgagagga ccgtggacaa gtccaccggt aaaccaccc tgtacaacgt 2220
 gtcctggtc atgtccgaca cagctggcac ctgctac 2257

<210> 218

<211> 581

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena pesada CRM4374

10 <400> 218

ES 2 370 051 T3

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

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

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

Val Leu Thr Met Thr Lys Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Arg His Arg Tyr Tyr Asp Ile Ser Gly Tyr Tyr Arg Leu
100 105 110

Phe Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Ala Ser Ala Pro Thr Leu Phe Pro Leu Val Ser Cys Glu Asn
130 135 140

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

Phe Leu Pro Asp Ser Ile Thr Phe Ser Trp Lys Tyr Lys Asn Asn Ser
165 170 175

Asp Ile Ser Ser Thr Arg Gly Phe Pro Ser Val Leu Arg Gly Gly Lys
180 185 190

Tyr Ala Ala Thr Ser Gln Val Leu Leu Pro Ser Lys Asp Val Met Gln
195 200 205

Gly Thr Asp Glu His Val Val Cys Lys Val Gln His Pro Asn Gly Asn
210 215 220

Lys Glu Lys Asn Val Pro Leu Pro Val Ile Ala Glu Leu Pro Pro Lys
225 230 235 240

Val Ser Val Phe Val Pro Pro Arg Asp Gly Phe Phe Gly Asn Pro Arg
245 250 255

ES 2 370 051 T3

Lys Ser Lys Leu Ile Cys Gln Ala Thr Gly Phe Ser Pro Arg Gln Ile
 260 265 270
 Gln Val Ser Trp Leu Arg Glu Gly Lys Gln Val Gly Ser Gly Val Thr
 275 280 285
 Thr Asp Gln Val Gln Ala Glu Ala Lys Glu Ser Gly Pro Thr Thr Tyr
 290 295 300
 Lys Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glu Ser Asp Trp Leu Ser Gln
 305 310 315 320
 Ser Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln
 325 330 335
 Asn Ala Ser Ser Met Cys Val Pro Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val
 340 345 350
 Phe Ala Ile Pro Pro Ser Phe Ala Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr
 355 360 365
 Lys Leu Thr Cys Leu Val Thr Asp Leu Thr Thr Tyr Asp Ser Val Thr
 370 375 380
 Ile Ser Trp Thr Arg Gln Asn Gly Glu Ala Val Lys Thr His Thr Asn
 385 390 395 400
 Ile Ser Glu Ser His Pro Asn Ala Thr Phe Ser Ala Val Gly Glu Ala
 405 410 415
 Ser Ile Cys Glu Asp Asp Trp Asn Ser Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr
 420 425 430
 Val Thr His Thr Asp Leu Pro Ser Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg
 435 440 445
 Pro Lys Gly Val Ala Leu His Arg Pro Asp Val Tyr Leu Leu Pro Pro
 450 455 460
 Ala Arg Glu Gln Leu Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu
 465 470 475 480
 Val Thr Gly Phe Ser Pro Ala Asp Val Phe Val Gln Trp Met Gln Arg
 485 490 495
 Gly Gln Pro Leu Ser Pro Glu Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro
 500 505 510

ES 2 370 051 T3

Glu Pro Gln Ala Pro Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val
 515 520 525

Ser Glu Glu Glu Trp Asn Thr Gly Glu Thr Tyr Thr Cys Val Val Ala
 530 535 540

His Glu Ala Leu Pro Asn Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser
 545 550 555 560

Thr Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr
 565 570 575

Ala Gly Thr Cys Tyr
 580

<210> 219

<211> 8792

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Vector plg-C910-Clambda

10 <400> 219

tcgacggatc gggagatctc ccgatcccct atgggtgcact ctcagtacaa tctgctctga	60
tgccgcatag ttaagccagt atctgctccc tgcttgtgtg ttggaggctg ctgagtagtg	120
cgcgagcaaa atttaagcta caacaaggca aggcttgacc gacaattggt aattaacatg	180
aagaatctgc ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgct aggtggtcaa tattggccat	240
tagccatatt attcattggt tatatagcat aaatcaatat tggctattgg ccattgcata	300
cgttgtatcc atatcataat atgtacattt atattggctc atgtccaaca ttaccgccat	360
gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacgggggtca ttagttcata	420
gccatataat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggetgaccgc	480
ccaacgaccc cgcgccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag	540
ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac	600
atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccc	660
cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg	720
tattagtcac cgctattacc atgggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat	780

ES 2 370 051 T3

agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt 840
 tttggcacca aatcaacg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc 900
 aatgggagg taggcgtgta cggtagggagg tctatataag cagagctcgt ttagtgaacc 960
 gtcagatcgc ctggagacgc catccacgct gttttgacct ccatagaaga caccgggacc 1020
 gatccagcct ccgcgcccg gaacgggtgca ttggaatcga tgactctctt aggtagcctt 1080
 gcagaagttag gtcgtgagc actgggcagg taagtatcaa ggttacaaga caggtttaag 1140
 gagatcaata gaaactggc ttgtcgagac agagaagact cttgctgttc tgataggcac 1200
 ctattggtct tactgacatc cactttgcct ttctctccac aggtgtccac tcccagttca 1260
 attacagctc gccaccatgc ggttctccgc tcagctgctg ggcttctggt tgctgtggat 1320
 tcccggcgtc tcgagatcta tcgatgatg ccatggtacc aagcttgcca ccatgagcag 1380
 cagctcttgg ctgctgctga gcctgggtggc cgtgacagcc gccagagca ccatcgagga 1440
 gcaggccaag accttcctgg acaagttcaa ccacgaggcc gaggacctgt tctaccagag 1500
 cagcctggcc agctggaact acaacaccaa catcaccgag gagaacgtgc agaacatgaa 1560
 caacgccggc gacaagtgga gcgccttccct gaaggagcag agcacactgg cccagatgta 1620
 cccctgagc gagatccaga acctgaccgt gaagctgagc ctgcaggccc tgcagcagaa 1680
 cggcagcagc gtgctgagcg aggacaagag caagcggctg aacaccatcc tgaacacat 1740
 gtccaccatc tacagcaccg gcaaagtgtg caaccccgac aacccccagg agtgctgct 1800
 gctggagccc ggctgaaac agatcatgac caacagcctg gactacaac agcggctgtg 1860
 ggctgggag agctggcgg gcaagtggg caagcagctg cggcccctgt acgaggagta 1920
 cgtggtgctg aagaacgaga tggccagggc caaccactac gaggactacg gcgactactg 1980
 gagaggcgac tacgaagtga acggcgtgga cggctacgac tacagcagag gccagctgat 2040
 cgaggacgtg gagcacacct tcgaggagat caagcctctg tacgagcacc tgcacgccta 2100
 cgtgcgggcc aagctgatga acgcctacc cagctacatc agccccatcg gctgctgccc 2160
 cgcccactg ctggggcaca tgtggggccc gttctggacc aacctgtaca gcctgaccgt 2220
 gcccttcggc cagaagccca acatcgacgt gaccgacgcc atggtggacc aggctggga 2280
 cgcccagcgg atcttcaagg aggccgagaa gttcttcgtg agcgtgggcc tgcccacat 2340
 gaccagggc ttttgggaga acagcatgct gaccgacccc ggcaatgtgc agaaggccgt 2400
 gtgccacccc accgctggg acctgggcaa gggcgacttc cggatcctga tgtgcaccaa 2460
 agtgaccatg gacgacttcc tgaccgcca ccacgagatg ggccacatcc agtacgacat 2520
 ggctacgcc gccagccct tctgctgag gaacggcgcc aacgagggtt ttcacgaggc 2580
 cgtgggcgag atcatgagcc tgagcgccgc ccccccaag cacctgaaga gcatcggcct 2640
 gctgagcccc gacttccagg aggacaacga gaccgagatc aacttctgc tgaagcaggc 2700

ES 2 370 051 T3

cctgaccatc gtgggcaccc tgcccttcac ctacatgctg gagaagtggc ggtggatggt 2760
 gtttaagggc gagatcccca aggaccagtg gatgaagaag tgggtggaga tgaagcggga 2820
 gatcgtgggc gtggtggagc ccgtgcccc aacgagagacc tactgcgacc ccgccagcct 2880
 gttccacgtg agcaacgact actccttcac ccggtactac acccggaccc tgtaccagtt 2940
 ccagttccag gaggcctgt gccaggccgc caagcacgag ggccccctgc acaagtgcga 3000
 catcagcaac agcaccgagg ccggacagaa actgttcaac atgctgcggc tgggcaagag 3060
 cgagccctgg accctggccc tggagaatgt ggtggcgcc aagaacatga atgtgcgcc 3120
 cctgctgaac tacttcgagc ccctgttcac ctggctgaag gaccagaaca agaacagctt 3180
 cgtgggctgg agcaccgact ggagccccta cgccgaccag agcatcaaag tgcggatcag 3240
 cctgaagagc gccctgggcg acaaggccta cgagtggaac gacaacgaga tgtacctgtt 3300
 ccggagcagc gtggcctatg ccatgcggca gtacttctg aaagtgaaga accagatgat 3360
 cctgttcggc gaggaggacg tgagagtggc caacctgaag ccccgatca gcttcaactt 3420
 cttcgtgacc gcccccaaga acgtgagcga catcatcccc cggaccgaag tggagaaggc 3480
 catccgatg agccggagcc ggatcaacga cgccttcgg ctgaacgaca actccctgga 3540
 gttcctgggc atccagccca ccctgggccc tcccaaccag cccccgtga gcatctggct 3600
 gatcgtgttt ggcgtggtga tgggcgtgat cgtggtggga atcgtgatcc tgatcttcac 3660
 cggcatccgg gaccggaaga agaagaaca ggcccggagc ggcgagaacc cctacgccag 3720
 catcgatc agcaagggcg agaacaacc cggttccag aacaccgacg acgtgcagac 3780
 cagcttctga taatctagaa cgagctcgaa ttcgaaagctt ctgcagacgc gtcgacgta 3840
 tatggatccg atatcgccgt ggcggccgca ggccagccca aggccgctcc cagcgtgacc 3900
 ctgttcccc cctcctccga ggagctgcag gccacaagg ccaccctggt gtgcctcatc 3960
 agcgacttct accctggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgacagcag ccccgatgaag 4020
 gccggcgtgg agaccaccac ccccagcaag cagagcaaca acaagtacgc cgccagcagc 4080
 tacctgagcc tcacccccga gcagtggaag agccaccgga gctacagctg ccaggtgacc 4140
 cagcagggca gcaccgtgga gaagaccgtg gccccaccg agtgcagcta atagacttaa 4200
 gtttaaacgg ctgatcagcc tcgactgtgc cttctagtgt ccagccatct gttgtttgcc 4260
 cctccccctg gccttccttg accctggaag gtgccactcc cactgtcctt tccataataa 4320
 atgaggaaat tgcacgcat tgtctgagta ggtgtcattc tattctgggg ggtggggtgg 4380
 ggcaggacag caagggggag gattggaag acaatagcag gcatgctggg gatgcggtgg 4440
 gctctatggc ttctgaggcg gaaagaacca gctggggctc tagggggtat cccacgcgc 4500
 cctgtagcgg cgcattaagc gcggcgggtg tgggtggttac gcgcagcgtg accgctacac 4560

ES 2 370 051 T3

ttgccagcgc cctagcgcgc gtccttttcg ctttcttccc ttcctttctc gccacgttcg 4620
 ccggctttcc ccgtcaagct ctaaactcggg ggctcccttt agggttccga tttagtgett 4680
 tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt agggatgatg ttcacgtagt gggccatcgc 4740
 cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt tggagtccac gttctttaat agtggactct 4800
 tgttccaaac tggaaacaaca ctcaacccta tctcggctca ttcttttgat ttataaggga 4860
 ttttgcccat ttccgcctat tggtaaaaa atgagctgat ttaacaaaa ttaacgcga 4920
 attaattctg tggaatgtgt gtcagttagg gtgtggaaa tccccaggct cccagcagg 4980
 cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc aggtgtggaa agtccccagg 5040
 ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat gcatctcaat tagtcagcaa ccatagtccc 5100
 gccctaaact ccgccatcc cgcccctaac tccgcccagt tccgccatt ctccgcccc 5160
 tggctgacta atttttttta tttatgcaga ggccgaggcc gcctctgcct ctgagctatt 5220
 ccagaagtag tggaggagct tttttggagg cctaggcttt tgcaaaaagc tcccgggagc 5280
 ttgtatatcc attttcggat ctgatcagca cgtgatgaaa aagcctgaac tcaccgcgac 5340
 gtctgtogag aagtttctga tcgaaaagtt cgacagcgtc tccgacctga tgcagctctc 5400
 ggaggcgcaa gaatctctgt ctttcagctt cgatgtagga gggcgtggat atgtcctgcg 5460
 ggtaaatagc tgcgccgatg gttctacaa agatcgttat gtttatcggc actttgcatc 5520
 ggccgcgctc ccgattccgg aagtgttga cattggggaa ttcagcgaga gcctgacct 5580
 ttgcatctcc cgccgtgcac aggggtgcac gttgcaagac ctgcctgaaa ccgaactgcc 5640
 cgctgttctg cagccggtcg cggaggccat ggatgcgatc gctgcggccg atcttagcca 5700
 gacgagcggg ttccggccat tcggaccgca aggaatcggc caatacacta catggcgtga 5760
 tttcatatgc gcgattgctg atccccatgt gtatcactgg caaactgtga tggacgacac 5820
 cgtcagtgcg tccgtcgcgc aggtctctga tgagctgatg ctttgggccg aggactgccc 5880
 cgaagtccgg cacctcgtgc acgcggattt cggctccaac aatgtcctga cggacaatgg 5940
 ccgcataaca gcggtcattg actggagcga ggcgatgttc ggggattccc aatacagagt 6000
 cgccaacatc ttcttctgga ggccgtggtt ggcttgtatg gagcagcaga cgcgctactt 6060
 cgagcggagg catccggagc ttgcaggatc gccgcggctc cgggcgtata tgctccgcat 6120
 tggctctgac caactctatc agagcttggg tgacggcaat ttcgatgatg cagcttgggc 6180
 gcagggtcga tgcgacgcaa tcgtccgatc cggagccggg actgtcgggc gtacacaaat 6240
 cgcccgcaga agcgcggccg tctggaccga tggctgtgta gaagtactcg ccgatagtgg 6300
 aaaccgacgc cccagcactc gtccgagggc aaaggaatag cacgtgctac gagatttcca 6360
 ttccaccgcc gccttctatg aaaggttggg cttcggaatc gttttccggg acgcccgtg 6420
 gatgatcctc cagcgcgggg atctcatgct ggagttcttc gcccaccca acttgtttat 6480

ES 2 370 051 T3

tgcagcttat aatggttaca aataaagcaa tagcatcaca aatttcacaa ataaagcatt 6540
 tttttcactg cattctagtt gtggtttgtc caaactcadc aatgtatctt atcatgtctg 6600
 tataccgctc acctctagct agagcttggc gtaatcatgg tcatagctgt ttctgtgtg 6660
 aaattgttat ccgctcacia ttccacacia catacgagcc ggaagcataa agtgtaaagc 6720
 ctgggggtgcc taatgagtga gctaaactcac attaattgag ttgcgctcac tgcccgttt 6780
 ccagtcggga aacctgtcgt gccagctgca ttaatgaatc ggccaacgag cggggagagg 6840
 cggtttgctg attgggagct cttccgcttc ctgctcact gactcgtgc gctcggctgt 6900
 tcggctgagg cgagcggat cagctcactc aaaggcggta atacggttat ccacagaatc 6960
 aggggataac gcaggaaaga acatgtgagc aaaaggccag caaaaggcca ggaaccgtaa 7020
 aaaggccgag ttgctggcgt ttttccatag gctccgccc cctgacgagc atcacaaaaa 7080
 tcgacgctca agtcagaggt ggcgaaaccc gacaggacta taaagatacc aggcgtttcc 7140
 ccctggaagc tcctctgtgc gctctctgt tccgacctg ccgcttaccg gatacctgtc 7200
 cgcctttctc ccttcgggaa gcgtggcgt ttctcatagc tcacgctgta ggtatctcag 7260
 ttccggtgtag gtcgttcgct ccaagctggg ctgtgtgac gaacccccg ttcagccga 7320
 ccgctgcgcc ttatccggta actatcgtct tgagtccaac ccggtaaagc acgacttacc 7380
 gccactggca gcagccactg gtaacaggat tagcagagc aggtatgtag gcggtgctac 7440
 agagttcttg aagtgggtggc ctaactacgg ctacactaga agaacagtat ttggtatctg 7500
 cgtctgctg aagccagtta ccttcggaaa aagagttggt agctcttgat ccggcaaaaa 7560
 aaccaccgct ggtagcgggt tttttgttg caagcagcag attacgagca gaaaaaagg 7620
 atctcaagaa gatcctttga tcttttctac ggggtctgac gctcagtgga acgaaaactc 7680
 acgttaaggg attttggtca tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga tccttttaaa 7740
 ttaaaaatga agttttaaat caatctaaag tatatatgag taaacttggc ctgacagtta 7800
 ccaatgctta atcagtgagg cacctatctc agcgatctgt ctatttcggt catccatagt 7860
 tgcctgactc cccgtcgtgt agataactac gatacgggag ggcttaccat ctggccccag 7920
 tgctgcaatg ataccgagag acccaagctc accggtcca gatttatcag caataaacca 7980
 gccagcggga agggcagagc gcagaagtgg tctgcaact ttatccgct ccatccagtc 8040
 tattaattgt tgccgggaag ctagagtaag tagttcgcca gttaatagtt tgcgcaacgt 8100
 tgttgccatt gctacaggca tcgtggtgtc acgctcgtcg tttggtatgg cttcattcag 8160
 ctccggttcc caacgatcaa ggcgagttac atgatcccc atgtgtgca aaaaagcgg 8220
 tagctccttc ggtcctccga tcgttgctcag aagtaagttg gccgcagtgt tatcactcat 8280
 ggttatggca gactgcata attctcttac tgtcatgcca tccgtaagat gcttttctgt 8340

ES 2 370 051 T3

```

gactggtgag tactcaacca agtcattctg agaatagtgt atgcggcgac cgagttgctc 8400
ttgcccggcg tcaatacggg ataataccgc gccacatagc agaactttaa aagtgctcat 8460
cattggaaaa cgttcttcgg ggcgaaaact ctcaaggatc ttaccgctgt tgagatccag 8520
ttcgatgtaa cccactcgtg cacccaactg atcttcagca tcttttactt tcaccagcgt 8580
ttctgggtga gcaaaaacag gaaggcaaaa tgccgcaaaa aagggataa gggcgacacg 8640
gaaatgttga atactcatac tcttctttt tcaatattat tgaagcattt atcagggtta 8700
ttgtctcatg agcggataca tatttgaatg tatttagaaa aataaaciaa taggggttcc 8760
gcgcacattt ccccgaaaag tgccacctga cg 8792

```

<210> 220
 <211> 663
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena ligera de CR5074

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(663)
 <223>
 <400> 220

```

cag tct gtg ttg acg cag ccg ccc tca gtg tct ggg gcc cca ggg cag 48
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
agg gtc acc atc tcc tgc act ggg agc agc tcc aac atc ggg aca ggt 96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Gly
20 25 30
tat gat gta cac tgg tac cag cag ctt cca gga aca gcc ccc aaa ctc 144
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
ctc atc tat gct gac acc aat cgg ccc tca ggg gtc cct gac cga ttc 192
Leu Ile Tyr Ala Asp Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
tct ggc tcc aag tct ggc acc tca gcc tcc ctg gcc atc act ggg gtc 240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Val
65 70 75 80
cag gct gag gat gag gct gat tat tac tgc cag tcc tat gac acc agc 288

```

15

ES 2 370 051 T3

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Ser
 85 90 95

ctg act ggt tgg gtg ttc ggc gga ggg acc aag gtc acc gtc cta ggt 336
 Leu Thr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

gcg gcc gca ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc 384
 Ala Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
 115 120 125

ccc tcc tcc gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc 432
 Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 130 135 140

atc agc gac ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac 480
 Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
 145 150 155 160

agc agc ccc gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag 528
 Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln
 165 170 175

agc aac aac aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag 576
 Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu
 180 185 190

cag tgg aag agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc 624
 Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly
 195 200 205

agc acc gtg gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc 663
 Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215 220

<210> 221

<211> 221

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera de CR5074

10 <400> 221

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

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

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

ES 2 370 051 T3

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Ser
85 90 95

Leu Thr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

Ala Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
115 120 125

Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
130 135 140

Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
145 150 155 160

Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln
165 170 175

Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu
180 185 190

Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly
195 200 205

Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215 220

<210> 222

<211> 663

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera de CR5080

10 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(663)

<223>

<400> 222

ES 2 370 051 T3

cag tct gtg ctg act cag cca ccc tca gtg tct ggg gcc cca ggg cag 48
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

agg gtc acc atc tcc tgc act ggg agc agc tcc aac atc ggg gca ggt 96
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

tat gat gta cac tgg tac cag cag ctt cca gga aca gcc ccc aaa ctc 144
 Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

ctc atc tat ggt aac agc aat cgg ccc tca ggg gtc cct gac cga ttc 192
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

tct ggc tcc aag tct ggc acc tca gcc tcc ctg gcc atc act ggg ctc 240
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80

cag gct gag gat gag gct gat tat tac tgc cag tcc tat gac agc agc 288
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95

ctg agt ggt tgg gcg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta ggt 336
 Leu Ser Gly Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

gcg gcc gca ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc 384
 Ala Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
 115 120 125

ccc tcc tcc gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc 432
 Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 130 135 140

atc agc gac ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac 480
 Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
 145 150 155 160

agc agc ccc gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag 528
 Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln
 165 170 175

agc aac aac aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag 576
 Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu
 180 185 190

cag tgg aag agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc 624
 Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly
 195 200 205

agc acc gtg gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc 663
 Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215 220

<210> 223
 <211> 221
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 370 051 T3

<220>

<223> Cadena ligera de CR5080

5 <400> 223

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

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

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

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Ala Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
115 120 125

Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
130 135 140

Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
145 150 155 160

Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln
165 170 175

Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu
180 185 190

Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly
195 200 205

Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215 220

ES 2 370 051 T3

<210> 224
 <211> 663
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Cadena ligera de CR5085
 <220>
 <221> CDS

10 <222> (1)..(663)

<223>

<400> 224

cag tct gtc gtg acg cag ccg ccc tca gtg tct ggg gcc cca ggg cag 48
 Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

agg gtc acc atc tcc tgc act ggg agc agc tcc aac atc ggg gca ggt 96
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

tat gat gta cac tgg tac cag cag ctt cca gga aca gcc ccc aaa ctc 144
 Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

ctc atc tat ggt aac agc aat cgg ccc tca ggg gtc cct gac cga ttc 192
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

tct ggc tcc aag tct ggc acc tca gcc tcc ctg gcc atc act ggg ctc 240
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80

cag gct gag gat gag act gat tat tac tgc cag tcc tat gac agc agc 288
 Gln Ala Glu Asp Glu Thr Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95

ctg aat ggt tgg gtg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta ggt 336
 Leu Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

ES 2 370 051 T3

gcg gcc gca ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc 384
 Ala Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
 115 120 125

ccc tcc tcc gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc 432
 Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 130 135 140

atc agc gac ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac 480
 Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
 145 150 155 160

agc agc ccc gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag 528
 Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln
 165 170 175

agc aac aac aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag 576
 Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu
 180 185 190

cag tgg aag agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag gcc 624
 Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly
 195 200 205

agc acc gtg gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc 663
 Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215 220

<210> 225

<211> 221

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera de CR5085

10 <400> 225

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

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

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

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80

ES 2 370 051 T3

Gln Ala Glu Asp Glu Thr Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Ala Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
115 120 125

Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
130 135 140

Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
145 150 155 160

Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln
165 170 175

Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu
180 185 190

Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly
195 200 205

Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215 220

<210> 226

<211> 663

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera de CR5088

10 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(663)

<223>

<400> 226

ES 2 370 051 T3

cag tct gtc gtg acg cag ccg ccc tca gtg tct ggg gcc cca ggg cag 48
 Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15

agg atc acc atc tcc tgc act ggg agc agc tcc aac atc ggg gca ggt 96
 Arg Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

tat gat gta cac tgg tac cag cag ctt cca gga aca gcc ccc aaa ttc 144
 Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Phe
 35 40 45

ctc atc tat ggt aac agc aat cgg ccc tca ggg gtc cct gac cga ttc 192
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

tct ggc tcc aag tct ggc acc tca gcc tcc ctg gcc atc act ggg ctc 240
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80

cag gct gag gat gag gct gat tat tac tgc cag tcc tat gac agc agc 288
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95

ctg agt ggt tgg gtg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta ggt 336
 Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

gcg gcc gca ggc cag ccc aag gcc gct ccc agc gtg acc ctg ttc ccc 384
 Ala Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
 115 120 125

ccc tcc tcc gag gag ctg cag gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc 432
 Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 130 135 140

atc agc gac ttc tac cct ggc gcc gtg acc gtg gcc tgg aag gcc gac 480
 Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
 145 150 155 160

agc agc ccc gtg aag gcc ggc gtg gag acc acc acc ccc agc aag cag 528
 Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln
 165 170 175

agc aac aac aag tac gcc gcc agc agc tac ctg agc ctc acc ccc gag 576
 Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu
 180 185 190

cag tgg aag agc cac cgg agc tac agc tgc cag gtg acc cac gag ggc 624
 Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly
 195 200 205

agc acc gtg gag aag acc gtg gcc ccc acc gag tgc agc 663
 Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215 220

<210> 227
 <211> 221
 5 <212> PRT

ES 2 370 051 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera de CR5088

5

<400> 227

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

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

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

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Ala Ala Ala Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
115 120 125

Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
130 135 140

Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
145 150 155 160

Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln
165 170 175

Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu
180 185 190

Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly
195 200 205

Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

ES 2 370 051 T3

210

215

220

<210> 228

5 <211> 771

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> SC05-074

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(771)

<223>

15 <400> 228

cag gtc acc ttg aag gag tct ggt cct acg ctg gtg aaa ccc aca cag 48
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15

acc ctc acg ttg acc tgc acc ttc tct ggg ttc tca ctc agc act agt 96
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

gga gtg ggt gtg ggc tgg atc cgt cag ccc cca gga aag gcc ctg gag 144
 Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
 35 40 45

tgg ctt gca gtc att tat tgg aat gat gat aag ctc tac agg cca tct 192
 Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Leu Tyr Arg Pro Ser
 50 55 60

ctg aag agc agg ctc acc atc acc aag gac acc tcc aaa aac cag gtg 240
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80

gtc ctt aca atg acc aag atg gac cct gtg gac aca gcc aca tat tac 288
 Val Leu Thr Met Thr Lys Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

tgt gca cac aga cac cgt tac tat gat att agt ggt tat tac cgt ctc 336
 Cys Ala His Arg His Arg Tyr Tyr Asp Ile Ser Gly Tyr Tyr Arg Leu
 100 105 110

ttc tct gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca atg gtc acc gtc 384
 Phe Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 115 120 125

tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggc 432
 Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly
 130 135 140

ES 2 370 051 T3

tcg acg cag tct gtg ttg acg cag ccg ccc tca gtg tct ggg gcc cca 480
 Ser Thr Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro
 145 150 155 160

ggg cag agg gtc acc atc tcc tgc act ggg agc agc tcc aac atc ggg 528
 Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
 165 170 175

aca ggt tat gat gta cac tgg tac cag cag ctt cca gga aca gcc ccc 576
 Thr Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro
 180 185 190

aaa ctc ctc atc tat gct gac acc aat cgg ccc tca ggg gtc cct gac 624
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Asp Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
 195 200 205

cga ttc tct ggc tcc aag tct ggc acc tca gcc tcc ctg gcc atc act 672
 Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr
 210 215 220

ggg gtc cag gct gag gat gag gct gat tat tac tgc cag tcc tat gac 720
 Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
 225 230 235 240

acc agc ctg act ggt tgg gtg ttc ggc gga ggg acc aag gtc acc gtc 768
 Thr Ser Leu Thr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
 245 250 255

cta 771
 Leu

<210> 229

<211> 257

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC05-074

10 <400> 229

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

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

Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Leu Tyr Arg Pro Ser

ES 2 370 051 T3

```

      50                55                60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65              70              75              80

Val Leu Thr Met Thr Lys Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85              90              95

Cys Ala His Arg His Arg Tyr Tyr Asp Ile Ser Gly Tyr Tyr Arg Leu
100             105

Phe Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
115             120             125

Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly
130             135             140

Ser Thr Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro
145             150             155

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
165             170             175

Thr Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro
180             185             190

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Asp Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
195             200             205

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr
210             215             220

Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
225             230             235             240

Thr Ser Leu Thr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val
245             250             255

```

Leu

<210> 230

<211> 771

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 370 051 T3

<223> SC05-080

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(771)

5 <223>

<400> 230

cag gtc acc ttg aag gag tct ggt cct acg ctg gtg aaa ccc aca cag 48
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15

acc ctc acg ttg acc tgc acc ttc tct ggg ttc tca ctc agc act agt 96
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

gga gtg ggt gtg ggc tgg atc cgt cag ccc cca gga aag gcc ctg gag 144
 Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
 35 40 45

tgg ctt gca gtc att tat tgg aat gat gat aag ctc tac agg cca tct 192
 Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Leu Tyr Arg Pro Ser
 50 55 60

ctg aag agc agg ctc acc atc acc aag gac acc tcc aaa aac cag gtg 240
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80

gtc ctt aca atg acc aag atg gac cct gtg gac aca gcc aca tat tac 288
 Val Leu Thr Met Thr Lys Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

tgt gca cac aga cac cgt tac tat gat att agt ggt tat tac cgt ctc 336
 Cys Ala His Arg His Arg Tyr Tyr Asp Ile Ser Gly Tyr Tyr Arg Leu
 100 105 110

ttc tct gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca atg gtc acc gtc 384
 Phe Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 115 120 125

tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggc 432
 Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly
 130 135 140

tcg acg cag tct gtg ctg act cag cca ccc tca gtg tct ggg gcc cca 480
 Ser Thr Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro
 145 150 155 160

ggg cag agg gtc acc atc tcc tgc act ggg agc agc tcc aac atc ggg 528
 Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
 165 170 175

gca ggt tat gat gta cac tgg tac cag cag ctt cca gga aca gcc ccc 576
 Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro

ES 2 370 051 T3

180	185	190	
aaa ctc ctc atc tat ggt aac agc aat cgg ccc tca ggg gtc cct gac			624
Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp			
195	200	205	
cga ttc tct ggc tcc aag tct ggc acc tca gcc tcc ctg gcc atc act			672
Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr			
210	215	220	
ggg ctc cag gct gag gat gag gct gat tat tac tgc cag tcc tat gac			720
Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp			
225	230	235	240
agc agc ctg agt ggt tgg gcg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc			768
Ser Ser Leu Ser Gly Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val			
245	250	255	
cta			771
Leu			

<210> 231

<211> 257

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC05-080

10 <400> 231

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln	
1 5 10 15	
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser	
20 25 30	
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu	
35 40 45	
Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Leu Tyr Arg Pro Ser	
50 55 60	
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val	
65 70 75 80	
Val Leu Thr Met Thr Lys Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr	
85 90 95	

ES 2 370 051 T3

Cys Ala His Arg His Arg Tyr Tyr Asp Ile Ser Gly Tyr Tyr Arg Leu
100 105 110

Phe Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly
130 135 140

Ser Thr Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro
145 150 155 160

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
165 170 175

Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro
180 185 190

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
195 200 205

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr
210 215 220

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
225 230 235 240

Ser Ser Leu Ser Gly Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
245 250 255

Leu

<210> 232

<211> 771

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC05-085

10 <220>

<221> CDS

<222> (1) .. (771)

<223>

<400> 232

ES 2 370 051 T3

cag gtc acc ttg aag gag tct ggt cct acg ctg gtg aaa ccc aca cag	48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln	
1 5 10 15	
acc ctc acg ttg acc tgc acc ttc tct ggg ttc tca ctc agc act agt	96
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser	
20 25 30	
gga gtg ggt gtg ggc tgg atc cgt cag ccc cca gga aag gcc ctg gag	144
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu	
35 40 45	
tgg ctt gca gtc att tat tgg aat gat gat aag ctc tac agg cca tct	192
Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Leu Tyr Arg Pro Ser	
50 55 60	
ctg aag agc agg ctc acc atc acc aag gac acc tcc aaa aac cag gtg	240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val	
65 70 75 80	
gtc ctt aca atg acc aag atg gac cct gtg gac aca gcc aca tat tac	288
Val Leu Thr Met Thr Lys Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr	
85 90 95	
tgt gca cac aga cac cgt tac tat gat att agt ggt tat tac cgt ctc	336
Cys Ala His Arg His Arg Tyr Tyr Asp Ile Ser Gly Tyr Tyr Arg Leu	
100 105 110	
ttc tct gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca atg gtc acc gtc	384
Phe Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val	
115 120 125	
tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg	432
Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly	
130 135 140	
tcg acg cag tct gtc gtg acg cag ccg ccc tca gtg tct ggg gcc cca	480
Ser Thr Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro	
145 150 155 160	
ggg cag agg gtc acc atc tcc tgc act ggg agc agc tcc aac atc ggg	528
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly	
165 170 175	
gca ggt tat gat gta cac tgg tac cag cag ctt cca gga aca gcc ccc	576
Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro	
180 185 190	
aaa ctc ctc atc tat ggt aac agc aat cgg ccc tca ggg gtc cct gac	624
Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp	
195 200 205	
cga ttc tct ggc tcc aag tct ggc acc tca gcc tcc ctg gcc atc act	672
Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr	
210 215 220	

ES 2 370 051 T3

ggg ctc cag gct gag gat gag act gat tat tac tgc cag tcc tat gac 720
 Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Thr Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
 225 230 235 240

agc agc ctg aat ggt tgg gtg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc 768
 Ser Ser Leu Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 245 250 255

cta 771
 Leu

<210> 233

<211> 257

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC05-085

10 <400> 233

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

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

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

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

Val Leu Thr Met Thr Lys Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala His Arg His Arg Tyr Tyr Asp Ile Ser Gly Tyr Tyr Arg Leu
 100 105 110

Phe Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 115 120 125

Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly
 130 135 140

ES 2 370 051 T3

Ser Thr Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro
 145 150 155 160

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
 165 170 175

Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro
 180 185 190

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
 195 200 205

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr
 210 215 220

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Thr Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
 225 230 235 240

Ser Ser Leu Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 245 250 255

Leu

<210> 234

<211> 771

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC05-088

10 <220>

<221> CDS

<222> (1).. (771)

<223>

<400> 234

cag gtc acc ttg aag gag tct ggt cct acg ctg gtg aaa ccc aca cag
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15

48

15

ES 2 370 051 T3

acc ctc acg ttg acc tgc acc ttc tct ggg ttc tca ctc agc act agt Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser 20 25 30	96
gga gtg ggt gtg ggc tgg atc cgt cag ccc cca gga aag gcc ctg gag Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu 35 40 45	144
tgg ctt gca gtc att tat tgg aat gat gat aag ctc tac agg cca tct Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Leu Tyr Arg Pro Ser 50 55 60	192
ctg aag agc agg ctc acc atc acc aag gac acc tcc aaa aac cag gtg Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val 65 70 75 80	240
gtc ctt aca atg acc aag atg gac cct gtg gac aca gcc aca tat tac Val Leu Thr Met Thr Lys Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr 85 90 95	288
tgt gca cac aga cac cgt tac tat gat att agt ggt tat tac cgt ctc Cys Ala His Arg His Arg Tyr Tyr Asp Ile Ser Gly Tyr Tyr Arg Leu 100 105 110	336
ttc tct gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca atg gtc acc gtc Phe Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val 115 120 125	384
tcg agc ggt acg ggc ggt tca ggc gga acc ggc agc ggc act ggc ggg Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly 130 135 140	432
tcg acg cag tct gtc gtg acg cag ccg ccc tca gtg tct ggg gcc cca Ser Thr Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro 145 150 155 160	480
ggg cag agg atc acc atc tcc tgc act ggg agc agc tcc aac atc ggg Gly Gln Arg Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly 165 170 175	528
gca ggt tat gat gta cac tgg tac cag cag ctt cca gga aca gcc ccc Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro 180 185 190	576
aaa ttc ctc atc tat ggt aac agc aat cgg ccc tca ggg gtc cct gac Lys Phe Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp 195 200 205	624
cga ttc tct ggc tcc aag tct ggc acc tca gcc tcc ctg gcc atc act Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr 210 215 220	672
ggg ctc cag gct gag gat gag gct gat tat tac tgc cag tcc tat gac Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp 225 230 235 240	720
agc agc ctg agt ggt tgg gtg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc Ser Ser Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val 245 250 255	768
cta Leu	771

ES 2 370 051 T3

<210> 235
 <211> 257
 <212> PRT

5

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SC05-088

10

<400> 235

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

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

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

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

Val Leu Thr Met Thr Lys Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala His Arg His Arg Tyr Tyr Asp Ile Ser Gly Tyr Tyr Arg Leu
 100 105 110

Phe Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 115 120 125

Ser Ser Gly Thr Gly Gly Ser Gly Gly Thr Gly Ser Gly Thr Gly Gly
 130 135 140

Ser Thr Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro
 145 150 155 160

Gly Gln Arg Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
 165 170 175

Ala Gly Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro

ES 2 370 051 T3

180

185

190

Lys Phe Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
 195 200 205

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr
 210 215 220

Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp
 225 230 235 240

Ser Ser Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 245 250 255

Leu

<210> 236

<211> 14

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR1

10 <400> 236

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Thr Gly Tyr Asp Val His
 1 5 10

<210> 237

<211> 14

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR1

20 <400> 237

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
 1 5 10

<210> 238

<211> 14

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR1

30 <400> 238

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
 1 5 10

<210> 239

<211> 14

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 <223> LCDR1
 <400> 239
 Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
 1 5 10

<210> 240
 10 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 15 <223> LCDR2
 <400> 240
 Ala Asp Thr Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 241
 20 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> LCDR2
 <400> 241
 Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 242
 30 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 35 <223> LCDR2
 <400> 242
 Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 243
 40 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 45 <223> LCDR2
 <400> 243
 Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 244
 50 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3

<400> 244

5 Gln Ser Tyr Asp Thr Ser Leu Thr Gly Trp Val
1 5 10

<210> 245

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3

<400> 245

15 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Trp Ala
1 5 10

<210> 246

<211> 11

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3

<400> 246

25 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Asn Gly Trp Val
1 5 10

<210> 247

<211> 11

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> LCDR3

<400> 247

35 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo capaz de unirse específicamente a la proteína E del virus del Nilo occidental (WNV) y que tiene una actividad de neutralización del WNV, en el que dicho anticuerpo comprende una región CDR1 de
5 cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30, una región CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40, una región CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, una región CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, una región CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60 y una región CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos
10 de SEQ ID NO: 20.
2. Un anticuerpo según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo es un anticuerpo humano.
3. Un mutante con maduración de la afinidad de un anticuerpo según la reivindicación 1, que tiene una
15 afinidad superior en comparación con el anticuerpo según la reivindicación 1 y en el que dicho mutante con maduración de la afinidad es capaz de unirse específicamente a la proteína E del WNV y tiene actividad de neutralización del WNV.
4. Un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo según la reivindicación 1 ó 2, o un mutante con
20 maduración de la afinidad según la reivindicación 3, comprendiendo además el inmunoconjugado al menos una etiqueta.
5. Una molécula de ácido nucleico que codifica para un anticuerpo según la reivindicación 1 ó 2, o un
25 mutante con maduración de la afinidad según la reivindicación 3.
6. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo según la reivindicación 1 ó 2, un
mutante con maduración de la afinidad según la reivindicación 3 o un inmunoconjugado según la reivindicación 4, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 7. Un anticuerpo según la reivindicación 1 ó 2, un mutante con maduración de la afinidad según la reivindicación 3 o un inmunoconjugado según la reivindicación 4, para su uso como medicamento.
8. Un anticuerpo según la reivindicación 1 ó 2, un mutante con maduración de la afinidad según la
reivindicación 3 o un inmunoconjugado según la reivindicación 4, para su uso en el diagnóstico, profilaxis o
35 tratamiento de una dolencia resultante de una infección por el WNV.
9. Un anticuerpo según la reivindicación 1 ó 2, un mutante con maduración de la afinidad según la
reivindicación 3 o un inmunoconjugado según la reivindicación 4, para el diagnóstico *in vitro* de una infección por el
40 WNV.

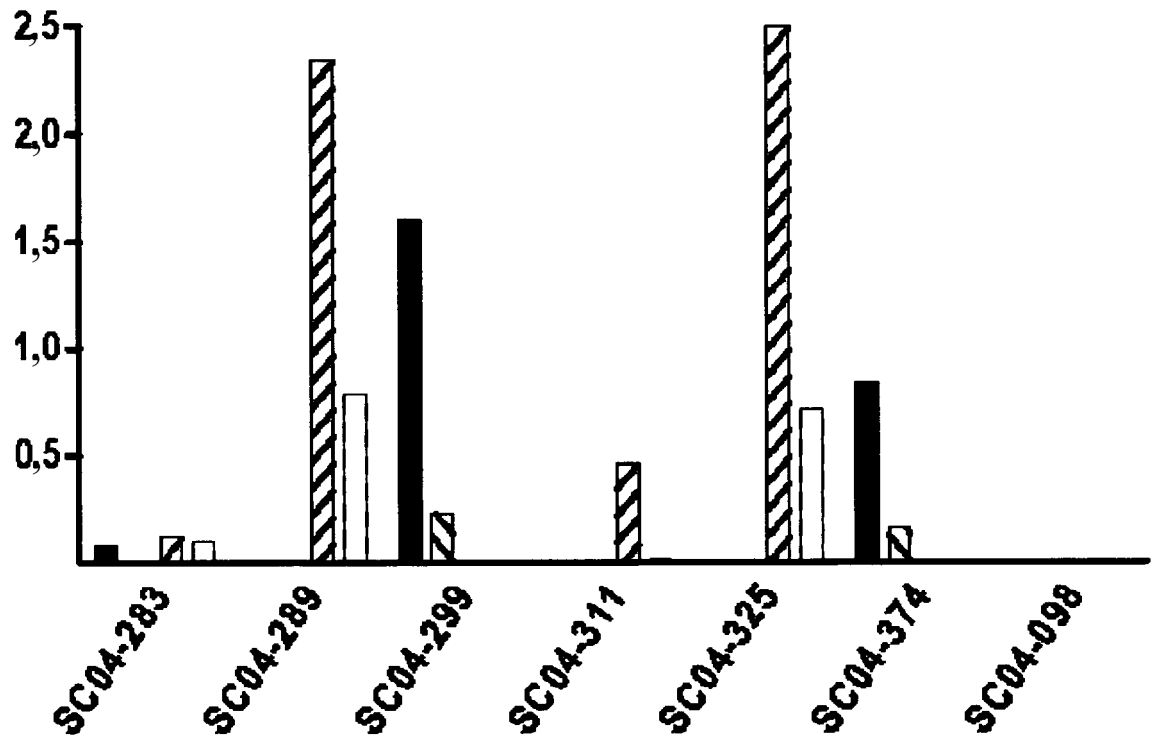


FIGURA 1

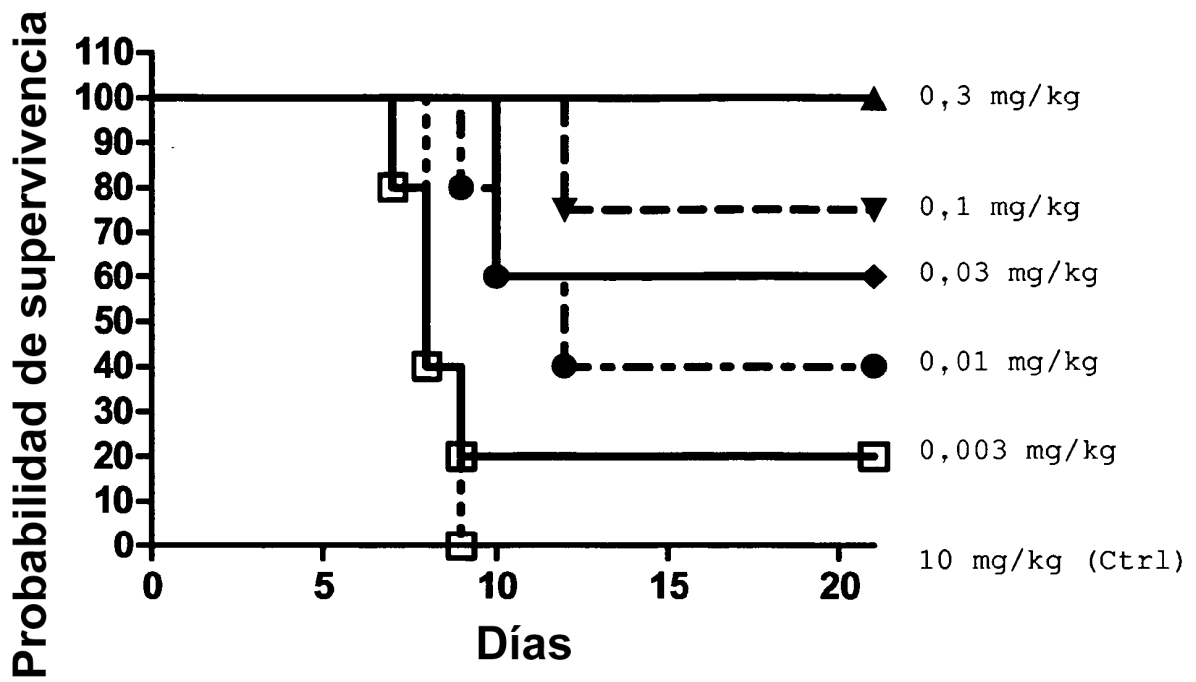


FIGURA 2

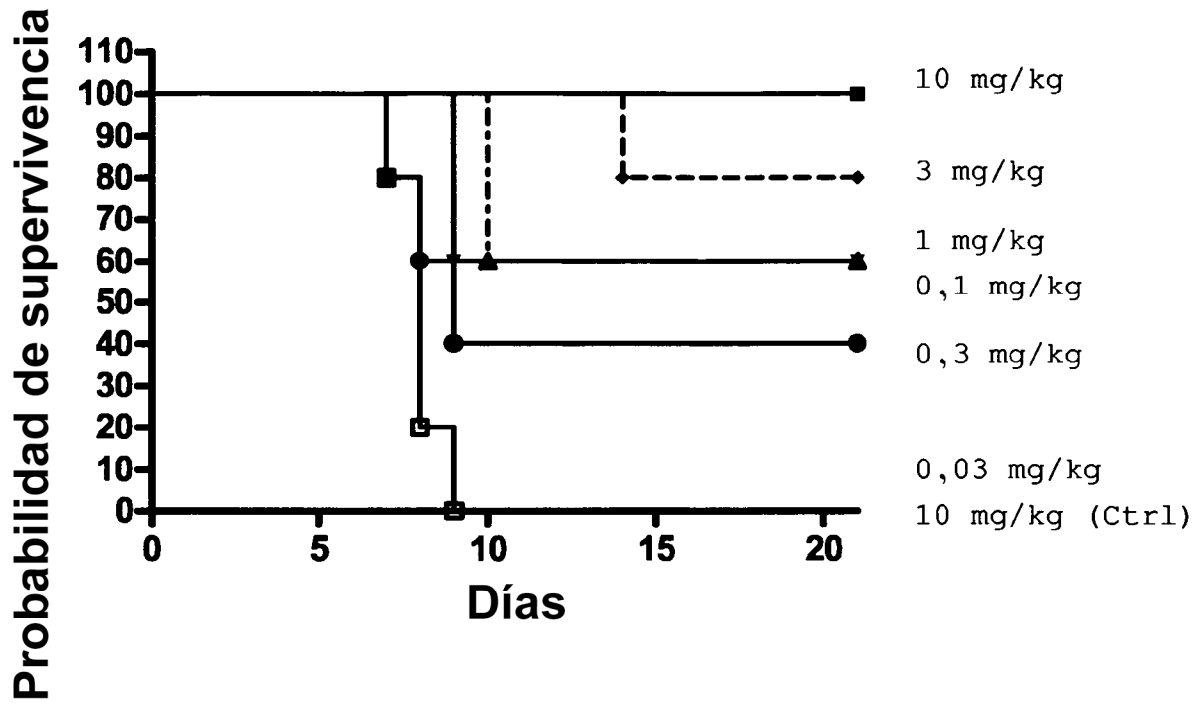


FIGURA 3

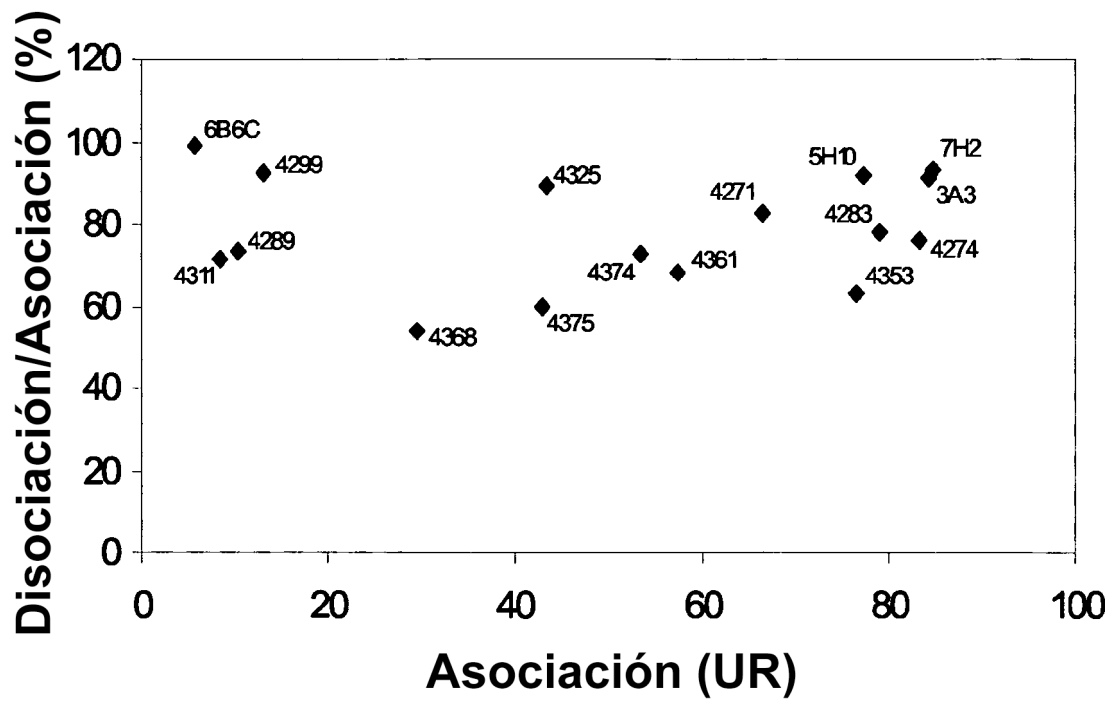


FIGURA 4

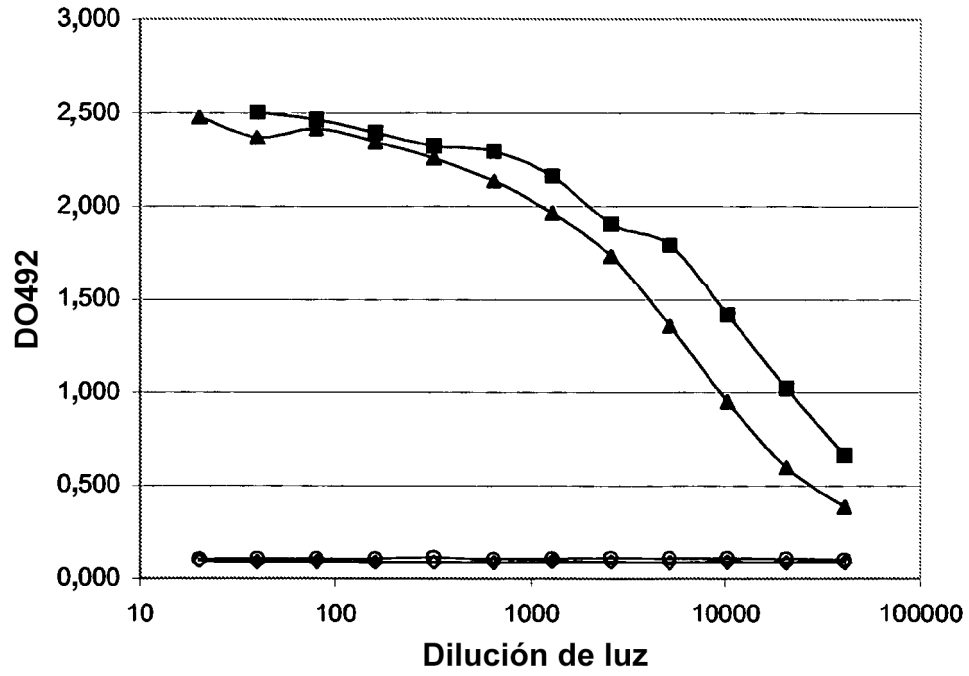


FIGURA 5

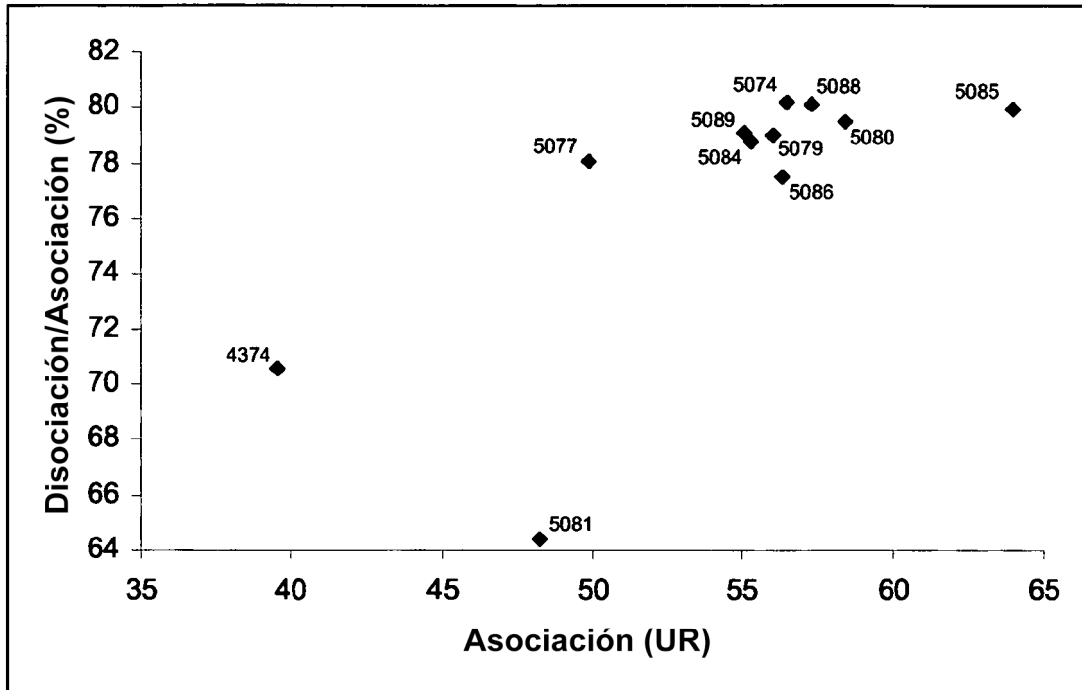


FIGURA 6