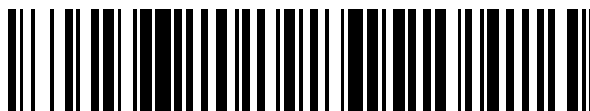


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 060**

51 Int. Cl.:

C07K 14/705 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2011** **E 11730113 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015** **EP 2545073**

54 Título: **Proteínas de CTLA4 y sus usos**

30 Prioridad:

12.03.2010 US 313516 P

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

04.11.2015

73 Titular/es:

ABBVIE BIOTHERAPEUTICS INC. (100.0%)
1500 Seaport Boulevard
Redwood City, CA 94063, US

72 Inventor/es:

AKAMATSU, YOSHIKO;
DUBRIDGE, ROBERT B. y
JUAN, VERONICA

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

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

ES 2 550 060 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

Proteínas de CTLA4 y sus usos

5 1. Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

1.1 Listado de Secuencias

10 La presente solicitud contiene un Listado de Secuencias que se ha enviado en formato ASCII por medio de la Web del EFS.

2. Campo de la invención

15 La presente invención se refiere a proteínas de CTLA4, a composiciones farmacéuticas que comprenden las proteínas de CTLA4, y a los usos terapéuticos de tales proteínas.

3. Antecedentes

20 Los las células linfocíticas T desempeñan un papel crítico en la inmunidad mediada por células proporcionando una respuesta adaptativa a patógenos específicos. La activación de células T depende de la activación de al menos dos rutas de señalización, una que es específica de antígeno y la otra que no es específica de antígeno. Una respuesta antigénica de células T auxiliares requiere la activación de una primera ruta de señalización mediante la unión del receptor de células T a un antígeno unido a MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) sobre la superficie de la célula presentadora de antígeno (APC). La respuesta antigénica también requiere la activación de una segunda ruta de señalización, que produce una señal co-estimuladora, mediante la unión de la proteína CD28 sobre la superficie de la célula T a CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2) sobre la superficie de la APC. Debido a que la señal específica de antígeno no es suficiente para generar una respuesta antigénica completa, la unión receptor de célula T/antígeno MHC sin co-estimulación puede conducir a la inactivación clonal o anergia. (Véase, *por ejemplo*, Jenkins *et al.*, 1993, Curr. Opin. Immunol. 5:361). Las rutas co-estimuladoras no solamente desempeñan un papel en la activación y la diferenciación de las células T, sino también en la migración a los tejidos y la inducción de tolerancia periférica. (Véase Salomon *et al.*, 2001, Ann. Rev. Immunol. 19:225.)

35 Las células T activadas también expresan sobre su superficie celular el antígeno asociado a linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA4), un homólogo de CD28 que se une a CD80 y CD86 con una afinidad más alta. La expresión de CTLA4 da como resultado la unión competitiva de CD80 y CD86, bloqueando la interacción de CD80/86-CD28 y terminando la activación de la célula T. Debido a que estas rutas de señalización determinan la magnitud de una respuesta de células T para un antígeno, así como las respuestas aguas abajo para un antígeno, los agentes que modulan una o más señales de coestimulación, por ejemplo, bloqueando una o más de las interacciones entre CD80/CD86 y CD28 y/o CTLA4, pueden ser eficaces en el tratamiento de trastornos que son el resultado las respuestas inmunitarias mediadas por células alteradas. (Véase, *por ejemplo*, Mueller, *et al.*, 1989, Annu. Rev. Immunol. 7:445).

45 Los agentes adecuados para la interrupción de la interacción de CD80/86-CD28 incluyen anticuerpos y proteínas de fusión. Por ejemplo, en un modelo de encefalitis autoinmunitaria experimental (EAE), se bloquearon las células T usando anticuerpos anti-CD80 y anti-CD86. (Véase Racke, *et al.*, 1995, J. Clin. Invest. 96:2195). En otro ejemplo, se usaron los anticuerpos anti-CD80 y anti-CD86 para bloquear las respuestas inmunitarias de tipo 2 *in vivo* (es decir, las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos de IgG y dirigidas contra antígenos de la superficie celular o de la matriz) y la producción de IL-4. (Greenwald, *et al.*, 1997, J. Immunol. 158:4088) se ha demostrado que las proteínas de fusión CD28-Ig interaccionan con CD80 y/o CD86 en las células dendríticas y las activan, lo que da como resultado una actividad adyuvante del CD28 soluble que produce respuestas inmunitarias mediadas por células T potenciadas *in vivo*. (Orabona *et al.*, 2004, Nature Immunol. 5(11):1134). Como alternativa, las proteínas de fusión de CTLA4-Ig se han usado para romper las interacciones CD80/86-CD28 (Véase, *por ejemplo*, McIntyre, *et al.*, 2005, Drugs of the Future, 30:873).

55 Los estudios recientes de la activación de las células T y la ruta co-estimuladora indican que CD80 y CD86 pueden desempeñar papeles distintos en las respuestas inmunitarias, y especialmente en la autoinmunidad. Por lo tanto, se ha demostrado que el bloqueo solamente de la unión a uno de CD80 o CD86 a CD28 produce efectos dispares *in vivo*, dependiendo de la enfermedad que se estudie y el tiempo de administración (Véase Salomon, 2001, Annu. Rev. Immunol. 19:225; Kuchroo, *et al.*, 1995, Cell 80:707; Racke, *et al.*, 1995, J. Clin. Invest. 96:2195; Lenschow *et al.*, 1995, J. Exp. Med. 181:1145; y Greenwald, *et al.*, J. Immunol., 1997, 158:4088).

60 Las solicitudes PTC publicadas WO 2008/047150 y WO 2009/058564 divulgan proteínas variantes y mutantes de CTLA4 respectivamente, para el tratamiento de trastornos, por lo que la atenuación de la respuesta de las células T sería beneficiosa.

65 Los anticuerpos que se unen a CTLA4 y rompen la inhibición de las respuestas de células T mediadas por CD28 están actualmente en desarrollo para el tratamiento de diversos cánceres. Ipilimumab, un anticuerpo anti-CTLA4

IgG₁ humano, está en ensayos en Fase III para melanoma y en ensayos en Fase II para cáncer de mama y cáncer de próstata. Tremelimumab, un anticuerpo anti-CTLA4 IgG₂ humano, está en ensayos en Fase II para cáncer de próstata, cáncer de vejiga, y cáncer colorrectal.

- 5 Las proteínas de fusión que se unen a CD80 y/o CD86 y rompen la interacción con CTLA4 y CD28 son buenos candidatos para el desarrollo de agentes inmunomoduladores. Las proteínas de fusión permiten la modificación de proteínas con, por ejemplo, solubilidad, estabilidad, capacidad de administración, y/o actividad mejorada. Uno de tales agentes inmunomoduladores es la proteína de fusión soluble abatacept (Orencia®), desarrollada para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y la artritis juvenil idiopática, trastornos autoinmunitarios que atacan a las articulaciones, causando una hinchazón dolorosa que puede dar como resultado eventualmente la erosión del hueso y la deformidad de las articulaciones.

Abatacept es una proteína de fusión de CTLA4-Ig que consiste en el dominio extracelular de la CTLA4 humana y una porción modificada de Fc de inmunoglobulina G₁ (IgG₁) humana que incluye la bisagra, los dominios CH2, y CH3. Se cree que el dominio de CTLA4 proporciona actividad de unión y la porción Fc proporciona estabilidad, solubilidad y capacidad de administración. El abatacept inhibe la interacción de CD28 en las células T con las proteínas CD80 y/o CD86 en las ACP, dando como resultado por lo tanto la inhibición de la activación de células T. (Véase, por ejemplo, Schwartz, 1992, Cell 71:1065). Por consiguiente, la administración de abatacept da como resultado una disminución de la proliferación, activación y señalización de células T, y atenúa la respuesta autoinmunitaria en artritis reumatoide. Una proteína de fusión de CTLA4-Ig soluble recombinante de segunda generación conocida como belatacept difiere del abatacept en dos aminoácidos y tiene una afinidad de unión mayor para CD80 y CD86. Belatacept está en curso en ensayos de Fase III para el uso en trasplantes de riñón y otros órganos. (Véase Linsley *et al.*, 2009, Immunol. Reviews 229:307-321). Una tercera proteína de fusión, MAXY-4, una proteína derivada de abatacept pero que tiene unión aumentada para las dianas de CTLA4, está actualmente en desarrollo preclínico en Perseid Therapeutics, LLC y Astellas Pharma, Inc. para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y rechazo de trasplantes.

La terapia con abatacept puede tener un coste prohibitivo. Las variantes de abatacept de afinidad más alta podrían reducir la dosis terapéutica eficaz requerida y por lo tanto reducir el coste de la terapia. Además, debido a que se requiere menos agente para alcanzar un resultado beneficioso, el riesgo de desarrollar una respuesta inmunogénica para el agente en sí mismo también puede disminuir. También pueden reducirse otros efectos secundarios. Existe una necesidad de proporcionar proteínas de fusión mejoradas con distinta unión a las proteínas CD80 y CD86, por ejemplo, generando las variantes con una afinidad relativa más alta para una isoforma con respecto a la otra. Tales variantes mejoradas pueden proporcionar una modulación inmunitaria dirigida para afecciones y patologías específicas. También pueden reducirse los efectos adversos o la exacerbación de las respuestas inmunitarias observadas en algunos casos de terapias con CTLA4-Ig y anticuerpo anti-CTLA4.

La citación o identificación de cualquier referencia en la Sección 2 o en cualquier otra sección de esta solicitud no se interpretará como una admisión de que tal referencia está disponible como técnica anterior a la presente divulgación.

40

4. Sumario

La presente divulgación se refiere a proteínas que comprenden un dominio de unión a CTLA4 que pueden unirse a CD80 y/o CD86 y que están relacionadas en su secuencia con SEC ID N°: 1 (Figura 1A). En determinados aspectos, la proteína de CTLA4 de la divulgación además comprende un compañero de fusión, tal como un dominio de inmunoglobulina, que no es una proteína de CTLA4.

CTLA4 tiene tres bucles similares a CDR, mencionados en el presente documento (en orden del extremo amino al carboxiterminal) como el bucle similar a CDR 1, el bucle similar a CDR 2 y el bucle similar a CDR 3. Los bucles similares a CDR de CTLA4 se muestran en la Figura 1B.

CTLA4 se sometió a mutagénesis que comprende sus bucles similares a CDR para producir una población de variantes con mutaciones puntuales. La población variante se exploró para identificar los mutantes puntuales que dieron como resultado la afinidad de unión similar o aumentada para CD80 o CD86 basándose en el comportamiento de las variantes en una población.

Se identificaron las variantes cuyo comportamiento en la población indicó una afinidad de unión similar o más alta para CD80 o para CD86 con respecto al CTLA4 de tipo silvestre. Algunas de las variantes se aislaron a partir de la población y sus propiedades biológicas, tales como la unión a CD80 y CD86 (descrita en el Ejemplo 1), la inhibición de la secreción de IL-2 por células de Jurkat (descrita en el Ejemplo 1) y la inhibición de la proliferación de células T (descrita en el Ejemplo 2), se caracterizaron adicionalmente. Las sustituciones de aminoácidos de estas variantes se enumeran en las Tablas 2, 3, 5, 7, 9, 10 y 12. No se aislaron otras variantes a partir de la población y sus características de unión se basan en su comportamiento en la población. Las sustituciones de aminoácidos en estas variantes, que se mencionan como mutaciones "candidatas", se enumeran en las Tablas 4, 6, 8, 11, 13, 14.

65

Un polipéptido variante de CTLA4 tiene una afinidad mayor para CD80 y/o CD86 que el dominio de unión de CTLA4 de los aminoácidos 21-112 of SEC ID N°:1, comprendiendo dicho polipéptido variante de CTLA 4 una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90%, comprendiendo dicho polipéptido variante una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia con respecto a dicho dominio de unión de CTLA4 y la sustitución de aminoácidos K28H en comparación con SEC ID N°:1.

Por consiguiente, la presente divulgación proporciona proteínas de CTLA4 que comprenden bucles similares a CDR que tienen al menos una sustitución de aminoácidos en comparación con los bucles similares a CDR de SEC ID N°: 1. Las sustituciones ejemplares de los bucles similares a CDR se encuentran en las Tablas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, y 14. Las sustituciones de aminoácidos que pueden incorporarse en las proteínas de CTLA4 de la divulgación (solas o en combinación) incluyen, pero sin limitación, las sustituciones de aminoácidos K28H y A29H en el bucle similar a CDR 1.

En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona proteínas de CTLA4 que tienen al menos una sustitución de aminoácidos en los bucles similares a CDR en comparación con SEC ID N°: 1 y que se unen con una alta afinidad a CD80 y CD86 en comparación con un dominio de unión de CTLA4 de tipo silvestre. Las sustituciones ejemplares en los bucles similares a CDR que dan como resultado la alta afinidad de unión para CD80 y CD86 se encuentran en la Tabla 2 y en la fila 1 de la Tabla 15.

En otros aspectos, la presente divulgación proporciona proteínas de CTLA4 que tienen al menos una sustitución de aminoácidos en los bucles similares a CDR en comparación con los bucles similares a CDR de SEC ID N°: 1 que se unen con una alta afinidad al CD80 y con una afinidad neutra (*es decir*, comparable a abatacept) a CD86 en comparación con un dominio de unión de CTLA4 de tipo silvestre. Las sustituciones ejemplares en los bucles similares a CDR que dan como resultado una alta afinidad de unión para CD80 y con una afinidad neutra de unión para CD86 se encuentran en las Tablas 3, 4 y en las filas 2-5 de la Tabla 15.

En aún otras realizaciones, la presente divulgación proporciona proteínas de CTLA4 que tienen al menos una sustitución de aminoácidos en los bucles similares a CDR en comparación con los bucles similares a CDR de SEC ID N°: 1 y que se unen con una afinidad alta a CD80 y una baja afinidad para CD86 en comparación con un dominio de unión de CTLA4 de tipo silvestre. Las sustituciones ejemplares que dan como resultado una alta afinidad de unión para CD80 y una baja afinidad de unión para CD86 se encuentran en las Tablas 5, 6 y en la fila 6 de la Tabla 15.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona proteínas de CTLA4 que tienen al menos una sustitución de aminoácidos en los bucles similares a CDR en comparación con los bucles similares a CDR de SEC ID N°: 1 y que se unen con una afinidad neutra a CD80 y con una alta afinidad para CD86 en comparación con un dominio de unión de CTLA4 de tipo silvestre. Las sustituciones ejemplares que dan como resultado una afinidad neutra de unión para CD80 y una alta afinidad de unión para CD86 se encuentran en las Tablas 7, 8 y filas 7-8 de la Tabla 15.

En diversas realizaciones, la presente divulgación proporciona proteínas de CTLA4 que tienen al menos una sustitución de aminoácidos en los bucles similares a CDR en comparación con los bucles similares a CDR de SEC ID N°: 1 y que se unen con una baja afinidad a CD80 y con una alta afinidad a CD86 en comparación con el dominio de unión de CTLA4 de tipo silvestre. Las sustituciones ejemplares que dan como resultado una baja afinidad de unión para CD80 y una alta afinidad de unión para CD86 se encuentran en la Tabla 9 y en la fila 9 de la Tabla 15.

En el presente documento se describen proteínas de CTLA4 que tienen al menos una sustitución de aminoácidos en los bucles similares a CDR en comparación con los bucles similares a CDR de SEC ID N°: 1 que se unen con una afinidad neutra a CD80 y CD86 en comparación con un dominio de unión de CTLA4 de tipo silvestre. Las sustituciones ejemplares que dan como resultado la afinidad de unión neutra para CD80 y CD86 se encuentran en las Tablas 10, 11 y filas 10-22 de la Tabla 15.

En el presente documento se describen proteínas de CTLA4 que tienen al menos una sustitución de aminoácidos en los bucles similares a CDR en comparación con los bucles similares a CDR de SEC ID N°: 1 que se unen con una afinidad neutra a CD80 y con una baja afinidad a CD86 en comparación con un dominio de unión a CTLA4 de tipo silvestre. Las sustituciones ejemplares que se unen con una afinidad neutra a CD80 y una baja afinidad a CD86 se encuentran en las Tablas 12, 13 y filas 23-26 de la Tabla 15.

En el presente documento se describen proteínas de CTLA4 que tienen al menos una sustitución de aminoácidos en los bucles similares a CDR en comparación con los bucles similares a CDR de SEC ID N°: 1 que se unen con una baja afinidad a CD80 y con una afinidad neutra a CD86 en comparación con un dominio de unión a CTLA4 de tipo silvestre. Las sustituciones ejemplares que se unen con una baja afinidad a CD80 y una afinidad neutra a CD86 se encuentran en la Tabla 14 y en las filas 27-34 de la Tabla 15.

En el presente documento se describe un polipéptido variante de CTLA4 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de

identidad de secuencia con respecto a los aminoácidos 21 a 112 de SEC ID N°: 1, donde el polipéptido variante tiene al menos una sustitución de aminoácidos en comparación con SEC ID N°: 1 seleccionada de K28H, K28T, A29H, T51Y, M53F, M53Y, L58G, L61H, L61Y, K93M y K93Q.

5 En el presente documento se describe un polipéptido variante de CTLA4 que tiene al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia con respecto a los aminoácidos 21 a 112 de SEC ID N°: 1, donde el polipéptido variante tiene al menos una sustitución de aminoácidos en comparación con SEC ID N°: 1 seleccionada de L58A, L58N, L58Q, L61A, K93V, L104H y L104Y.

10 En el presente documento también se describe un polipéptido variante de CTLA4 que tiene al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia con respecto a los aminoácidos 21 a 112 de SEC ID N°: 1, donde el polipéptido variante tiene al menos una sustitución de aminoácidos en comparación con SEC ID N°: 1 seleccionada de T30E, M54R, G55P, E57P, L58E, L58P, L58Y, L61F y L104I.

15 En diversas realizaciones, la presente divulgación proporciona un polipéptido variante de CTLA4 que tiene al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia con respecto a los aminoácidos 21 a 112 de SEC ID N°: 1, donde el polipéptido variante incluye la sustitución de aminoácidos K93I en comparación con SEC ID N°: 1.

20 En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona un polipéptido variante de CTLA4 que tiene al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia con respecto a los aminoácidos 21 a 112 de SEC ID N°: 1, donde el polipéptido variante tiene al menos una sustitución de aminoácidos en comparación con SEC ID N°: 1 seleccionada de L58H, L58K y D62H.

25 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un polipéptido variante de CTLA4 que tiene al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia con respecto a los aminoácidos 21 a 112 de SEC ID N°: 1, donde el polipéptido variante incluye al menos una sustitución de aminoácidos seleccionada de M54W y M54Y en comparación con SEC ID N°: 1.

30 En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona un polipéptido variante de CTLA4 que tiene al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia con respecto a los aminoácidos 21 a 112 de SEC ID N°: 1, donde el polipéptido variante tiene al menos una sustitución de aminoácidos en comparación con SEC ID N°: 1 seleccionada de R33D y L61W.

35 En aún otras realizaciones, la presente divulgación proporciona un polipéptido variante de CTLA4 que tiene al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia con respecto a los aminoácidos 21 a 112 de SEC ID N°: 1, donde el polipéptido variante tiene al menos una sustitución de aminoácidos en comparación con SEC ID N°: 1 seleccionada de A29K, T51N, M53W, L96K y L96R.

40 En diversas realizaciones, la presente divulgación proporciona un polipéptido variante de CTLA4 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia con respecto a los aminoácidos 21 a 112 de SEC ID N°: 1, donde el polipéptido variante tiene al menos una sustitución de aminoácidos en comparación con SEC ID N°: 1 seleccionada de G27A, Y52F, N56T y L104M.

45 En el presente documento se describe un polipéptido variante de CTLA4 que tiene al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia con respecto a los aminoácidos 21 a 112 de SEC ID N°: 1, donde el polipéptido variante tiene al menos una sustitución de aminoácidos en comparación con SEC ID N°: 1 seleccionada de P26I, P26L, P26M, P26Q, P26T, P26V, K28R, A29P, A29S, T30H, T30M, T30S, V32E, R33P, T51A, Y52H, Y52M, Y52W, M53D, M54D, M54G, M54H, M54L, G55D, G55H, G55T, N56A, N56F, N56G, N56H, N56I, N56K, N56L, N56M, N56Q, N56R, N56S, N56V, N56Y, E57A, E57D, E57H, E57K, E57M, E57N, E57Q, E57R, E57S, E57T, E57V, L58I, L58R, L58T, T59I, T59M, T59N, T59Q, T59R, T59S, T59V, L61E, L61I, L61M, L61T, L61V, D62R, D63E, D63G, D63H, D63T, K93G, V94G, V94I, E95W, P99H, P99T, P99L y Y102T.

50 En el presente documento se describe un polipéptido variante de CTLA4 que tiene al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia con respecto a los aminoácidos 21 a 112 de SEC ID N°: 1, donde el polipéptido variante incluye la sustitución de aminoácidos K28Y en comparación con SEC ID N°: 1.

55 En el presente documento también se describe un polipéptido variante de CTLA4 que tiene al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia con respecto a los aminoácidos 21 a 112 de SEC ID N°: 1, donde el polipéptido variante tiene al menos una sustitución de aminoácidos en comparación con SEC ID N°: 1 seleccionada de P26N, G27I, G27Q, G27W, K28E, K28I, K28M, K28P, K28Q, K28V, T30I, T30L, M53E, M53L, M53N, M54A, M54Q, M54S, L58D, L58V, T59H, T59K, T59L, T59P,

L61D, L61G, L61Q, L61R, D62A, D62E, D62S, D63Q, D63S y K93R.

En el presente documento también se describe un polipéptido variante de CTLA4 que tiene al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia con respecto a los aminoácidos 21 a 112 de SEC ID N°: 1, donde el polipéptido variante tiene al menos una sustitución de aminoácidos en comparación con SEC ID N°: 1 seleccionada de P26R, G27D, G27P, A29N, T30K, E31D, E31G, E31P, E31R, E31T, V32G, V32H, V32T, R33E, R33G, R33I, R33M, R33N, R33Q, R33W, R33Y, T51E, T51G, T51I, T51V, Y52A, Y52D, Y52I, Y52K, Y52L, Y52Q, Y52R, Y52S, Y52T, M53H, M53P, M53S, G55A, G55I, G55L, G55N, G55Q, G55R, G55Y, E57G, E57I, E57W, E57Y, T59D, T59G, T59Y, F60D, F60G, F60H, F60L, D62G, D62I, D62W, D63A, D63Y, K93D, K93H, K93N, K93P, K93W, V94A, V94D, V94H, V94N, V94P, V94R, V94T, V94W, E95G, E95I, E95K, E95P, E95Q, E95R, E95S, E95T, E95V, E95Y, L96A, L96G, L96H, L96M, L96P, L96Q, M97D, M97G, M97I, M97N, M97S, M97V, P99I, P99M, P99W, P99Y, P100H, P100L, P100T, P100V, P100W, P101L, Y102H, Y103H, Y103L, Y103P, Y103T, y L104P.

Las proteínas variantes de CTLA4 de la divulgación pueden comprender una o más mutaciones o combinaciones de mutaciones adicionales seleccionadas de una o más de las Tablas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, y 16-1 a 16-6.

En determinados aspectos, las mutaciones de los bucles similares a CDR de los polipéptidos variantes de CTLA4 de la divulgación en comparación con abatacept (SEC ID N°: 6) no comprenden (a) A29K; (b) M53E; (c) L61Y; (d) L104M; (e) R33P; (f) T59I; (g) L61F. En otros aspectos, las mutaciones de los bucles similares a CDR de los polipéptidos variantes de CTLA4 de la divulgación en comparación con abatacept (SEC ID N°: 6) no consisten en (a) A29K; (b) M53E; (c) L61Y; (d) L104M; (e) R33P; (f) T59I; (g) L61F; (h) una combinación de dos o más de A29K, M53E, L61Y, L104M, R33P, T59I y L61F; o (h) una combinación de tres o más de A29K, M53E, L61Y, L104M, R33P, T59I y L61F. A modo de ejemplo y no de limitación, en realizaciones específicas, las mutaciones de los bucles similares a CDR de los polipéptidos variantes de CTLA4 de la divulgación en comparación con abatacept (SEC ID N°: 6) no comprenden o consisten en (a) A29K y; opcionalmente, una, dos, o más sustituciones independientemente seleccionadas de M53E, L61Y, L104M, R33P, T59I y L61F; (2) M53E y, opcionalmente, uno, dos, o más sustituciones independientemente seleccionadas de A29K, L61Y, L104M, R33P, T59I y L61F; (3) L61Y y, opcionalmente, una, dos o más sustituciones independientemente seleccionadas de A29K, M53E, L104M, R33P, T59I y L61F; (4) L104M y, opcionalmente, una, dos, o más sustituciones independientemente seleccionadas de A29K, M53E, L61Y, R33P, T59I y L61F; (5) R33P y, opcionalmente, una, dos, o más sustituciones independientemente seleccionadas de A29K, M53E, L61Y, L104M, T59I y L61F; (6) T59I y, opcionalmente, una, dos, o más sustituciones independientemente seleccionadas de A29K, M53E, L61Y, L104M, R33P, y L61F; o (7) L61F y, opcionalmente, una, dos, o más sustituciones independientemente seleccionadas de A29K, M53E, L61Y, L104M, R33P y T59I.

En determinados aspectos, el polipéptido variante de CTLA4 es una proteína de fusión. En determinadas realizaciones, el compañero de fusión es un dominio constante de inmunoglobulina, tal como una IgG₁.

Las proteínas de CTLA4 de la divulgación tienen secuencias que tienen al menos un 90% de identidad de secuencia, al menos un 91% de identidad de secuencia, al menos un 92% de identidad de secuencia, al menos un 93% de identidad de secuencia, al menos un 94% de identidad de secuencia, al menos un 95% de identidad de secuencia, al menos un 96% de identidad de secuencia, al menos un 97% de identidad de secuencia, al menos un 98% de identidad de secuencia o al menos un 99% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos de un dominio de unión de CTLA4 de tipo silvestre (aminoácidos 21 a 112 de SEC ID N°: 1).

En diversos aspectos, las proteínas de CTLA4 de la divulgación tienen hasta 2, hasta 3, hasta 4, hasta 5, hasta 6, hasta 7, hasta 8, hasta 9 o hasta 10 sustituciones de aminoácidos en los bucles similares a CDR en comparación con los bucles similares a CDR de SEC ID N°: 1.

Los ácidos nucleicos comprenden secuencias de nucleótidos que codifican las proteínas de CTLA4 de la divulgación que se proporcionan en el presente documento, tales como son los vectores que comprenden ácidos nucleicos. Además, las células hospedadoras procariontes y eucariotas transformadas con un vector que comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína de CTLA4 se describen en el presente documento, así como las células hospedadoras eucariotas modificadas (tales como las de mamíferos) para expresar las secuencias de nucleótidos. También se describen métodos para producir las proteínas de CTLA4 cultivando células hospedadoras.

Las proteínas de CTLA4 de la divulgación son útiles en el tratamiento de cánceres, enfermedades autoinmunitarias y rechazo de trasplantes injertos de células, órganos o tejidos. En determinados aspectos, las proteínas de CTLA4 son útiles para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria seleccionada de artritis reumatoide juvenil y artritis juvenil idiopática.

Debe tenerse en cuenta que los artículos indefinidos "un" y "una" y los artículos definidos "el" y "la" se usan en la presente solicitud, como es común en las solicitudes de patentes, para referirse a uno o más a menos que el

contexto indique claramente lo contrario. Además, el término "o" se usa en la presente solicitud, como es común en las solicitudes de patentes, para referirse a la conjunción disyuntiva "o" o a la conjunción conjuntiva "y".

- 5 Cualquier explicación de los documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se ha incluido en esta memoria descriptiva tiene solamente el fin de proporcionar un contexto de la presente divulgación. No se admitirá que ninguno de estos asuntos forma parte de la base de la técnica anterior o sea un conocimiento general común en el campo relevante de la presente divulgación en tanto existiera en algún lugar antes de la fecha de prioridad de esta solicitud.
- 10 Las características y ventajas de la divulgación serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de las realizaciones de la misma.

5. Breve descripción de las tablas y las figuras

- 15 La **Tabla 1** muestra la numeración de los aminoácidos de los bucles similares a CDR de CTLA4-Ig de tipo silvestre.
- La **Tabla 2** muestra las mutaciones en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre en las que el estudio de unión indica un aumento de afinidad para CD80 y CD86.
- 20 La **Tabla 3** muestra las mutaciones en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre en las que los estudios de unión indican un aumento de afinidad para CD80, y no tienen un impacto sustancial en la unión a CD86.
- 25 La **Tabla 4** muestra las mutaciones candidatas que pueden incorporarse en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre para aumentar la afinidad hacia CD80 mientras que no tienen un impacto sustancial en la unión a CD86.
- 30 La **Tabla 5** muestra las mutaciones en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre en las que los estudios de unión indican un aumento de afinidad para CD80 y una disminución de afinidad para CD86.
- La **Tabla 6** muestra las mutaciones candidatas que pueden incorporarse en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre para aumentar la afinidad hacia CD80 y disminuir la afinidad hacia CD86.
- 35 La **Tabla 7** muestra las mutaciones en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre en las que los estudios de unión indican un aumento de afinidad para CD86 mientras que no tienen un impacto sustancial en la unión a CD860.
- 40 La **Tabla 8** muestra las mutaciones candidatas que pueden incorporarse en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre para aumentar la afinidad hacia CD86 mientras que no tienen un impacto sustancial en la unión a CD80.
- La **Tabla 9** muestra las mutaciones en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre en las que los estudios de unión indican una disminución de afinidad para CD80 y un aumento de afinidad para CD86.
- 45 La **Tabla 10** muestra las mutaciones en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre en las que los estudios de unión no indican un impacto sustancial en la unión a CD80 o CD86.
- 50 La **Tabla 11** muestra las mutaciones candidatas que pueden incorporarse en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre y que no tienen un impacto sustancial en la unión a CD80 o CD86.
- La **Tabla 12** muestra las mutaciones en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre en las que los estudios de unión indican una disminución de afinidad para CD86 mientras que no tienen un impacto sustancial en la unión a CD860.
- 55 La **Tabla 13** muestra las mutaciones candidatas que pueden incorporarse en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre para disminuir la afinidad hacia CD86 mientras que no tienen un impacto sustancial en la unión a CD80.
- 60 La **Tabla 14** muestra las mutaciones candidatas que pueden incorporarse en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre para disminuir la afinidad hacia CD80 mientras que no tienen un impacto sustancial en la unión a CD86.
- 65 La **Tabla 15** muestra mutaciones conocidas en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre que pueden incorporarse en las proteínas de CTLA4 que se describen en el presente documento. La fila 1 muestra las mutaciones conocidas que pueden incorporarse en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre

para aumentar la afinidad hacia CD80 y CD86. Las filas 2-5 muestran las mutaciones conocidas que pueden incorporarse en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre para aumentar la afinidad para CD80 mientras que no tienen un impacto sustancial en la unión a CD86. La fila 6 muestra las mutaciones conocidas que pueden incorporarse en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre para aumentar la afinidad para CD80 mientras que disminuyen la afinidad para CD86. Las filas 7-8 muestran las mutaciones conocidas que pueden incorporarse en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre para aumentar la afinidad para CD86 mientras que no tienen un impacto sustancial en la unión a CD80. La fila 9 muestra las mutaciones conocidas que pueden incorporarse en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre para aumentar la afinidad para CD86 mientras que disminuyen la afinidad para CD80. Las filas 10-22 muestran las mutaciones conocidas que pueden incorporarse en los bucles similares a CDR del CTLA4 que no tienen un impacto sustancial en la unión a CD80 o CD86. Las filas 23-26 muestran las mutaciones conocidas que pueden incorporarse en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre para disminuir la afinidad para CD86 mientras que no tienen un impacto sustancial en la unión a CD80. Las filas 27-34 muestran las mutaciones conocidas que pueden incorporarse en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre para disminuir la afinidad para CD80 mientras que no tienen un impacto sustancial en la unión a CD86.

Las **Tablas 16-1 a 16-6** muestran mutaciones conocidas en los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre que pueden incorporarse en las proteínas de CTLA4 que descritas en el presente documento.

Figuras 1A-1C. La **Figura 1A** muestra la secuencia de aminoácidos del dominio extracelular de CTLA4 humano (SEC ID N°: 1). Los aminoácidos de los bucles similares a CDR (subrayados) se identificaron por inspección visual de las estructuras co-cristalinas notificadas de CTLA4. (Schwartz *et al.*, 2001, Nature 410:604; Stamper *et al.*, 2001, Nature 410:608). La **Figura 1B** muestra las secuencias de los bucles similares a CDR del CTLA4 de tipo silvestre y los identificadores de secuencia correspondientes. La **Figura 1C** muestra un alineamiento de (i) dominio extracelular de CTLA4 humano de longitud completa y que contiene un dominio transmembrana (n.º de referencia de Genbank NM_005214; SEC ID N°: 5), (ii) abatacept tal como se expone en la Patente de EE.UU. n.º 5.434.131 (SEC ID N°: 6); y (iii) Fcγ1 humano (SEC ID N°: 7). El dominio extracelular de CTLA4-Ig de tipo silvestre comprende los aminoácidos 1-124 de hCTLA4, que corresponden al dominio extracelular de CTLA4. CTLA4 dimeriza a través del resto de cisteína de la posición 120. Abatacept tiene un resto de glutamina en la posición 125, que está en la unión del dominio extracelular de hCTLA4 y el Fcγ1 humano. La región CH₁ de hFcγ1 contiene una valina en la posición equivalente. La región de Fcγ1 humana con el alotipo IgG₁m(a) comienza en la posición 126 y está en cursiva. Los restos de cisteína en las posiciones 130, 136 y 139 que están presentes en el Fcγ1 y están implicados en los puentes disulfuro se han mutado a serina en abatacept. La posición 148 de la región CH₂ de Fcγ1 está mutada de prolina a serina en abatacept. (Davis *et al.*, 2007, J. Rheumatol. 34(11):2204).

Las **Figuras 2A-2B** muestran la unión de las nuevas variantes de CTLA4-Ig a CD80 y CD86 tal como se mide por un AlphaLISA® competitivo. Las actividades de unión relativas de las variantes que mostraron unión mejorada a al menos uno de CD80 y CD86 se muestran en la **Figura 2A**. Las actividades de unión relativas de las variantes que mostraron unión equivalente a al menos uno de CD80 y CD86 se muestran en la **Figura 2B**. Las barras abiertas y sólidas indican los datos de unión con CD80 y CD86, respectivamente. Se normalizan los datos con un valor de CI₅₀ obtenido a partir del CTLA4-Ig de tipo silvestre, y se muestran como el factor de mejora promedio a partir de dos conjuntos independientes de experimentos. Se confirmó que la afinidad de unión de abatacept que contiene la mutación P148S en el dominio CH₂ tenía un impacto insignificante en la unión a ligando. Cada punto de datos de la curva de dilución se duplicó en la placa de ensayo. Se determinó que el valor de CI₅₀ promedio del CTLA4-Ig de tipo silvestre fue 0,89 nM ± 0,26 y 4,26 nM ± 0,76 para CD80 y CD86, respectivamente. Las barras de error representan el intervalo de los valores obtenidos a partir de los experimentos por duplicado.

La **Figura 3** muestra la unión de las variantes conocidas de CTLA4-Ig a CD80 y CD86 tal como se miden por un AlphaLISA® competitivo.

Las **Figuras 4A-4C** muestran la capacidad del CTLA4-Ig de tipo silvestre y las variantes para inhibir la producción de IL-2 de las células T de Jurkat tras la estimulación. La **Figura 4A** muestra la producción de IL-2 a partir de las células T de Jurkat tras la estimulación con células CHO-K1 que expresan CD80 o CD86 en presencia de anticuerpo CTLA4-Ig o el control. La **Figura 4B** muestra las curvas de inhibición completas con cantidades tituladas de abatacept comercial o CTLA4-Ig de tipo silvestre o belatacept producido en laboratorios propios. Las potencias relativas de las variantes de CTLA4-Ig seleccionadas de la divulgación en la inhibición de la producción de IL-2 normalizada con un valor de CI₅₀ obtenido a partir de CTLA4-Ig se muestran en la **Figura 4C**. Las barras de error representan el intervalo de los valores obtenidos a partir de los experimentos por duplicado.

Las **Figuras 5A-5E** muestran la capacidad del CTLA4-Ig de tipo silvestre y las variantes para inhibir la proliferación de células T primarias alo-estimuladas. Los símbolos representan la media de determinaciones por triplicado. Los datos son representativos de al menos tres experimentos independientes.

Las **Figuras 6A-6D** muestran la capacidad de CTLA4-Ig y las variantes para inhibir la proliferación de células T secundarias alo-estimuladas. Los símbolos representan la media de determinaciones por triplicado. Los datos son representativos de al menos tres experimentos independientes.

5 6. Descripción detallada

La presente divulgación proporciona nuevos polipéptidos que comprenden fragmentos de unión a CD80 y/o CD86 de la variante de CTLA4 ("fragmentos de unión de CTLA4") que inhiben o suprimen las respuestas inmunitarias. Los polipéptidos de la divulgación comprenden al menos un dominio de unión de CTLA4 que tiene una o más sustituciones de aminoácidos que mantienen o alteran las propiedades de unión de CTLA4 a CD80 y/o CD86. Opcionalmente, los dominios de unión de la variante de CTLA4 se fusionan a distintas secuencias de aminoácidos (no-CTLA4), tales como las de una región constante de inmunoglobulina. Estos nuevos polipéptidos se mencionan colectivamente en el presente documento como "proteínas de CTLA4" o "polipéptidos de CTLA4".

15 6.1. Dominio Extracelular de CTLA4

Los polipéptidos variantes de la divulgación comprenden una secuencia de aminoácidos que está relacionada en su secuencia con el dominio extracelular de CTLA 4 (SEC ID N°: 1). El dominio extracelular de CTLA4 es polipéptido monocatenario que adopta un pliegue de inmunoglobulina variable con tres bucles similares a CDR. Los polipéptidos variantes de la divulgación contienen al menos una sustitución de aminoácidos en al menos un bucle similar a CDR en comparación con CTLA4 que mantienen o alteran las propiedades de unión a proteínas a CD80 y/o CD86. En determinados aspectos, los polipéptidos variantes de CTLA4 de la divulgación se unen a CD80 y/o CD86 y bloquea sus interacciones con sus respectivos ligandos, por ejemplo, CTLA4 o CD28, inhibiendo por lo tanto una o más respuestas mediadas por células inmunitarias. Los polipéptidos variantes de CTLA4 de la divulgación también pueden tener mutaciones de aminoácidos (por ejemplo, delecciones, inserciones, adiciones o sustituciones) en las porciones no similares a los bucles de CDR del dominio extracelular de CTLA4. Las mutaciones adecuadas en las regiones que no son similares a CDR del dominio extracelular de CTLA4 incluyen, pero sin limitación, las divulgadas en, por ejemplo las Patentes de EE.UU. n.º 5.977.318; 6.107.056; 6.750.334; 7.034.121; 7.229.962; 7.432.344; 7.504.554; 7.385.045; 7.105.166; 6.090.914; 5.770.197; y la publicación de Patente de EE.UU. n.º 2009/0258031).

Los polipéptidos variantes de CTLA4 descritos en el presente documento pueden tener una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75% idéntica a la secuencia de aminoácidos de un dominio de unión de CTLA4 (*por ejemplo*, aminoácidos 21-112 de SEC ID N°: 1). Los polipéptidos variantes de CTLA4 de la divulgación pueden tener una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75% idéntica a la secuencia de aminoácidos del dominio extracelular de CTLA4 (*por ejemplo*, aminoácidos 1-124 de SEC ID N°: 1). Los polipéptidos variantes de CTLA4 descritos en el presente documento pueden tener una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80% idéntica, al menos un 85% idéntica, al menos un 90% idéntica, al menos un 91% idéntica, al menos un 92% idéntica, al menos un 93% idéntica, al menos un 94% idéntica, al menos un 95% idéntica, al menos un 96% idéntica, al menos un 97% idéntica, al menos un 98% idéntica o al menos un 99% idéntica con respecto a la secuencia de aminoácidos del dominio de unión de CTLA4 o a la secuencia de aminoácidos de un dominio extracelular de CTLA4.

Los polipéptidos variantes de CTLA4 descritos en el presente documento pueden comprender al menos una mutación en comparación con un dominio extracelular de CTLA4 de tipo silvestre. Los polipéptidos variantes de CTLA4 de la divulgación comprenden al menos una mutación en comparación con un dominio de unión de CTLA4 de tipo silvestre. En otros casos, los polipéptidos variantes de CTLA4 descritos en el presente documento comprenden hasta 2, hasta 3, hasta 4, hasta 5, hasta 6, hasta 7, hasta 8, hasta 9, hasta 10, hasta 11, hasta 12, hasta 13, hasta 14, hasta 15, hasta 16, hasta 17, hasta 18, hasta 19 o hasta 20 sustituciones de aminoácidos en comparación con un dominio extracelular de CTLA4 de tipo silvestre o en comparación con un dominio de unión de CTLA4 de tipo silvestre.

El dominio extracelular de CTLA4 descrito en el presente documento incluye los restos de aminoácidos 1-124 de la proteína de CTLA4 humana (SEC ID N°: 1). En diversas realizaciones, el polipéptido de CTLA4 de la divulgación es un fragmento de unión a CD80- y/o CD86- del dominio extracelular de CTLA4 que comprende secuencias similares a CDR que están relacionadas con las secuencias similares a CDR de CTLA4. En determinados casos descritos en el presente documento, el fragmento de unión comprende una porción del dominio extracelular de CTLA4 que comienza en cualquier parte entre los aminoácidos 1 a 12 de SEC ID N°: 1 y 1 y termina en cualquier parte entre los aminoácidos 112 a 124 de SEC ID N°: 1. En determinados casos descritos en el presente documento, el fragmento de unión es del aminoácido 12 al aminoácido 112 de SEC ID N°: 1, del aminoácido 10 al aminoácido 112 de SEC ID N°: 1, del aminoácido 8 al aminoácido 112 de SEC ID N°: 1, del aminoácido 6 al aminoácido 112 de SEC ID N°: 1, del aminoácido 4 al aminoácido 112 de SEC ID N°: 1, del aminoácido 1 al aminoácido 112 de SEC ID N°: 1, aminoácido 113, aminoácido 114, aminoácido 115, aminoácido 116, aminoácido 117, aminoácido 118, aminoácido 119, aminoácido 120, aminoácido 121, aminoácido 122 o aminoácido 123 de SEC ID N°: 1. En aún otros casos descritos en el presente documento, la porción de unión es del aminoácido 12 al aminoácido 114 de SEC ID N°: 1, del aminoácido 12 al aminoácido 116 de SEC ID N°: 1, del aminoácido 12 al aminoácido 118 de SEC ID N°: 1, del aminoácido 12 al aminoácido 120 de SEC ID N°: 1, del aminoácido 12 al aminoácido 122 de SEC ID N°: 1, o del aminoácido 12, aminoácido 11, aminoácido 10, aminoácido 9, aminoácido 8, aminoácido 7, aminoácido 6,

aminoácido 5, aminoácido 4, aminoácido 3 o aminoácido 2 al aminoácido 124 de SEC ID N°: 1.

En determinadas realizaciones, los bucles similares a CDR de CTLA4 se injertan en una estructura de una proteína no CTLA4. La estructura de la proteína no CTLA4 puede ser cualquier estructura de una proteína de la técnica que permita que se mantenga la estructura tridimensional de los bucles similares a CDR que se une a CD80 y/o CD86. En determinadas realizaciones, la estructura de la proteína no CTLA4 es un dominio variable de una cadena pesada de un anticuerpo camélido (VHH) o un dominio variable de un nuevo receptor del antígeno shark (VNAR) ("nanocuerpos"). En otras realizaciones, la estructura puede ser de una proteína distinta a una inmunoglobulina. Tales estructuras para su uso en las proteínas variantes de CTLA4 de la divulgación incluyen, pero sin limitación, fibronectina III (AdNectina), proteínas β -sándwich (iMAB), lipocalinas (Anticalina), EETI-II/AGRP (Microcuerpo), BPTI/LACI-D1/ITI-D2 (dominio de Kunitz), tioredoxina (Aptámero peptídico), proteína A (Afcuerpo), repetición de anquirina (DARPin); γ B-cristalina/ubiquitina (Affilina), CTLD₃ (Tetranectina) y (módulo LDLR-A)₃ (Avímero).

En algunas realizaciones, el polipéptido variante de CTLA4 de la divulgación es un monómero. En otras realizaciones, el polipéptido de CTLA4 es un dímero. En determinadas realizaciones, el dímero de CTLA4 es un dímero covalente, *por ejemplo*, un dímero unido a disulfuro. En otras realizaciones, el dímero de CTLA4 es un dímero no covalente. En aún otras realizaciones, el polipéptido de CTLA4 es un multímero, *por ejemplo*, un tetramero.

Los polipéptidos variantes de CTLA4 de la presente divulgación tienen una afinidad de unión para un ligando de CTLA4. En determinadas realizaciones los polipéptidos de CTLA4 tienen una afinidad de unión para el dominio extracelular de CD80 humano, o una porción del mismo. En diversas realizaciones, los polipéptidos de CTLA4 tienen una afinidad de unión para el dominio extracelular de CD86 humano, o una porción del mismo.

Los polipéptidos de la variante de CTLA4 de la divulgación tienen una afinidad de unión para CD80 y/o CD86 que aumenta en comparación con la afinidad de unión del dominio extracelular del CTLA4 de tipo silvestre, *por ejemplo*, en el contexto de abatacept. Tal como se usa en el presente documento, una variante con una "afinidad aumentada" para CD80 y/o CD86 (una variante de "alta afinidad") se refiere a un polipéptido de la divulgación que tiene una afinidad de unión que es al menos 1,5x, al menos 1,75x, al menos 2x, al menos 2,5x, al menos 3x, al menos 3,5x, al menos 4x, al menos 4,5x, al menos 5x, al menos 5,5x, al menos 6x, al menos 6,5x, al menos 7x, al menos 7,5x, al menos 8x, al menos 8,5x, al menos 9x, al menos 9,5x, al menos 10x o al menos 20x o mayor que la afinidad de unión del dominio extracelular del CTLA4 para CD80 y/o CD86. Los polipéptidos variantes de CTLA4 descritos en el presente documento pueden tener una afinidad de unión para CD80 y/o CD86 que es aproximadamente igual a la afinidad de unión del dominio extracelular del CTLA4 de tipo silvestre, *por ejemplo*, en el contexto de abatacept para CD80 y/o CD86 (una variante de "afinidad neutra"). Tal como se usa en el presente documento, una variante de "afinidad neutra" tiene una afinidad de unión para CD80 y/o CD86 que está entre aproximadamente 0,5x y aproximadamente 1,5x de la afinidad de unión del dominio extracelular de CTLA4 para el ligando, tal como aproximadamente 0,6x, aproximadamente 0,7x, aproximadamente 0,8x, aproximadamente 0,9x, aproximadamente 1x, aproximadamente 1,1x, aproximadamente 1,2x, aproximadamente 1,3x, aproximadamente 1,4x o aproximadamente 1,5x de la afinidad de unión del dominio extracelular de CTLA4. Un polipéptido variante descrito en el presente documento puede tener una afinidad de unión disminuida para CD80 y/o CD86 en comparación con el dominio extracelular de CTLA4 (variante de "baja afinidad"). Tal como se usa en el presente documento, una variante de "baja afinidad" de la divulgación tiene una afinidad de unión que es menos de 0,5x, menos de 0,4x, menos de 0,3x, menos de 0,2x, menos de 0,1x, menos de 0,05x, aproximadamente 0,01x o menos de la afinidad de unión del dominio extracelular de CTLA4.

En realizaciones particulares una proteína variante de CTLA4 de la divulgación es una variante de alta afinidad con respecto a la unión tanto con CD80 como con CD86. En algunas realizaciones, el polipéptido variante es una variante de alta afinidad con respecto a CD80 y una afinidad neutra con respecto a CD86. En otras realizaciones, el polipéptido variante de CTLA4 es una variante de alta afinidad con respecto a CD86 y una afinidad neutra con respecto a la unión con CD80. En aún otras realizaciones, la proteína variante de CTLA4 de la divulgación es una variante de alta afinidad con respecto a la unión con CD80 y una variante de baja afinidad con respecto a la unión con CD86. En aún otras realizaciones, la proteína variante es una variante de alta afinidad con respecto a la unión con CD86 y una variante de baja afinidad con respecto a la unión con CD80. El polipéptido variante descrito en el presente documento puede tener una variante de afinidad neutra con respecto a la unión tanto con CD80 como a la unión con CD86. El polipéptido variante de CTLA4 descrito en el presente documento puede tener variante de baja afinidad con respecto a la unión con CD86 y una variante de afinidad neutra con respecto a la unión con CD80. El polipéptido variante de CTLA4 descrito en el presente documento puede tener variante de neutra con respecto a la unión con CD86 y una variante de baja afinidad con respecto a la unión con CD80.

En determinadas realizaciones, los polipéptidos de CTLA4 de la divulgación comprenden una variante del dominio de unión de CTLA4 en el contexto del CTLA4 de longitud completa (n.º de referencia de Genbank AAL07473.1

6.2. Compañeros de Fusión de CTLA4

En determinados aspectos, el polipéptido de CTLA4 de la divulgación puede ser una proteína de fusión en la que la variante del dominio unión de CTLA4 está unida operativamente a la secuencia de aminoácidos de otro polipéptido, mencionado en el presente documento como un "compañero de fusión". Tal como se usa en el presente documento, la expresión "compañero de fusión" se refiere a un polipéptido no CTLA4 que se une covalentemente al polipéptido variante de CTLA4, bien directamente o mediante una secuencia enlazadora. En determinadas realizaciones, el extremo C-terminal del dominio de unión de CTLA4 está unido al extremo N-terminal del compañero de fusión. En algunas realizaciones, el compañero de unión puede comprender un dominio transmembrana y/o un dominio citoplasmático. En estas realizaciones, la proteína de fusión de CTLA4 se expresa en la superficie de una célula. En realizaciones particulares, el compañero de fusión comprende un polipéptido que facilita la secreción, expresión y/o solubilidad del polipéptido de CTLA4.

En algunas realizaciones, las proteínas de fusión de CTLA4 de la divulgación son monoméricas. En otras realizaciones, las proteínas de fusión de CTLA4 de la divulgación son dimericas, bien debido a un enlace covalente (*por ejemplo*, por enlaces disulfuro) entre las porciones de CTLA4 de dos monómeros y/o entre los polipéptidos del compañero de unión o debido a una asociación no covalente de las porciones de CTLA4 y/o el compañero de fusión de los monómeros.

En algunas realizaciones, el compañero de fusión es una proteína o un dominio proteico que dimeriza, tal como el represor lambda, factor de unión aguas arriba y dominios de cremalleras de leucina (*por ejemplo*, fos/jun). En realizaciones particulares, el compañero de fusión es un polipéptido Fc de una inmunoglobulina (Ig), es decir, el dominio Fc de un polipéptido de Ig, o un fragmento del mismo. En determinadas realizaciones, el polipéptido o fragmento Fc puede derivar de diversas especies, incluyendo, *por ejemplo*, un ser humano, ratón, primate, etc., y puede derivar de una especie distinta que el dominio de unión de CTLA4 al que se une. Por lo tanto, *por ejemplo*, en algunas realizaciones, el dominio de unión de CTLA4 deriva de una proteína humana y el compañero de fusión deriva de una proteína de ratón. En realizaciones particulares, tanto el polipéptido de CTLA4 como el compañero de fusión derivan de proteínas humanas.

En determinadas realizaciones, el polipéptido de Fc de Ig comprende una primera región constante (CH₁), una región bisagra, una segunda región constante (CH₂) y una tercera región constante (CH₃) en el orden (del extremo N-terminal al C-terminal) CH₁-bisagra-CH₂-CH₃. En algunas realizaciones, el compañero de fusión opcionalmente comprende una cuarta región constante (CH₄). En algunas realizaciones, el compañero de fusión es un fragmento Fc de inmunoglobulina de la región bisagra, dominio CH₂ y dominio CH₃ del polipéptido de Ig. En aún otras realizaciones, el fragmento Fc de Ig comprende un solo dominio constante, tal como la región bisagra y un dominio CH₁, CH₂ o CH₃. En determinados aspectos, el Fc de Ig no tiene una bisagra, *por ejemplo*, una IgM. En algunas realizaciones, el polipéptido Fc de Ig comprende un polipéptido Fc de Ig de tipo silvestre. Los polipéptidos Fc ejemplares incluyen, pero sin limitación, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA, IgE, IgD e IgM. En realizaciones particulares, el polipéptido Fc es una IgG.

Como alternativa, el compañero de fusión Fc de inmunoglobulina es un polipéptido de Ig modificado. En determinadas realizaciones, el polipéptido Fc tiene uno o más sustituciones de aminoácidos en comparación con el de tipo silvestre. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el polipéptido Fc es una IgG mutante en la que uno o más restos de cisteína se han sustituido por otro aminoácido (*por ejemplo*, un resto de serina) para eliminar uno o más enlaces disulfuro formados entre dos cadenas de Ig. En otras realizaciones, el polipéptido Fc es un polipéptido de IgG en el que uno o más restos de aminoácidos se sustituye por otro aminoácido (*por ejemplo*, prolina) para reducir la función efectora (unión reducida al receptor de Fc). Véase la Publicación de Patente de EE.UU. n.º 2009/0258031.

En algunas realizaciones, el compañero de fusión Fc o un fragmento del mismo pueden modificarse para alterar al menos una función biológica efectora mediada por una región constante con respecto a la secuencia de tipo silvestre correspondiente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el polipéptido Fc puede modificarse para reducir al menos una función biológica efectora mediada por una región constante con respecto a una región Fc no modificada, *por ejemplo*, unión reducida a un receptor de Fc (FcγR). La unión a FcγR puede reducirse mutando el segmento de la región constante de la inmunoglobulina en regiones particulares necesarias para las interacciones de FcγR (Véase *por ejemplo*, Canfield y Morrison, 1991, J. Exp. Med. 173:1483-1491; y Lund *et al.*, 1991, J. Immunol. 147:2657-2662). La reducción de la capacidad de unión a FcγR de la región Fc también puede reducir otras funciones efectoras que se basan en las interacciones de FcγR, tales como la opsonización, la fagocitosis y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos ("ADCC").

En otras realizaciones, el polipéptido Fc puede modificarse para adquirir o mejorar al menos una función biológica efectora mediada por una región constante con respecto a una región Fc no modificada, *por ejemplo*, para potenciar las interacciones con FcγR (véase, *por ejemplo*, el documento US 2006/0134709). Por ejemplo, la región Fc puede modificarse para unirse a FcγRIIA, FcγRIIB y/o FcγRIIIA con mayor afinidad que la región constante de tipo silvestre correspondiente.

Por lo tanto, las proteínas de fusión Fc de la divulgación pueden tener alteraciones en la actividad biológica que dan como resultado la opsonización, fagocitosis, o ADCC aumentada o disminuida en comparación con una proteínas que tiene la región Fc de tipo silvestre correspondiente. Tales alteraciones son conocidas en la técnica. Por ejemplo, los polipéptidos Fc pueden modificarse como se modifican los anticuerpos para reducir la actividad ADCC, *por ejemplo*, tal como se describe en las Patentes de EE.UU. n.º 5.834.597 y 7.083.784 y las publicaciones de Patente los EE.UU. n.º 2006/0198840, y 2007/0122403. Una variante que disminuye la ADCC corresponde al "mutante 3" mostrado en la Figura 4 de la Patente de EE.UU. n.º 5.834.597, en el que el resto 236 se elimina y los restos 234, 235 y 237 (usando la numeración de la UE) se sustituyen por alaninas.

En algunas realizaciones, los polipéptidos Fc para su uso en proteínas de CTLA4 de la divulgación tienen bajos niveles o carecen de fucosa. Los anticuerpos que carecen de fucosa en la región Fc se han correlacionado con actividad ADCC potenciada, especialmente a dosis bajas de anticuerpo. Véase Shields *et al.*, 2002, J. Biol. Chem. 277:26733-26740; Shinkawa *et al.*, 2003, J. Biol. Chem. 278:3466-73. Los métodos para preparar las proteínas sin fucosa incluyen el crecimiento en células de mieloma de rata YB2/0 (ATCC CRL 1662). Las células YB2/0 expresan bajos niveles de ARNm de FUT8, que codifica la α -1,6-fucosiltransferasa, una enzima necesaria para la fucosilación de los polipéptidos.

En aún otro aspecto, las proteínas de la divulgación o fragmentos de las mismas pueden incluir las regiones Fc que se han modificado para aumentar sus afinidades de unión para el receptor de Fc fetal, FcRn, por ejemplo mutando el segmento de la región constante de la inmunoglobulina en regiones particulares implicadas en las interacciones con FcRn (véase *por ejemplo*, documento WO 2005/123780). En realizaciones particulares, el compañero de fusión de Fc de Ig de la clase IgG está mutado de tal modo que al menos uno de los restos de aminoácidos 250, 314, y 428 de la región constante de la cadena pesada están sustituidos solamente, o en cualquier combinación de los mismos, tal como en las posiciones 250 y 428, o en las posiciones 250 y 314, o en las posiciones 314 y 428, o en las posiciones 250, 314, y 428, por las posiciones 250 y 428 en una combinación específica. Para la posición 250, el resto de aminoácidos sustituido puede ser cualquier resto de aminoácidos distinto de treonina, incluyendo, pero sin limitación, alanina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, valina, triptófano o tirosina. Para la posición 314, el resto de aminoácido sustituido puede ser cualquier resto de aminoácido distinto a leucina, incluyendo, pero sin limitación, alanina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, treonina, valina, triptófano, o tirosina. Para la posición 428, los restos de aminoácidos sustituidos pueden ser cualquier resto de aminoácido distinto a metionina, incluyendo, pero sin limitación, alanina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina. Las combinaciones específicas de aminoácidos adecuadas se identifican en la Tabla 1 de la Patente de EE.UU. n.º 7.217.797. Tales mutaciones aumentan la unión del polipéptido Fc a FcRn, lo que protege a la proteína de la degradación y aumenta su semivida.

En determinadas realizaciones, los polipéptidos Fc para su uso en las proteínas de fusión de CTLA4 de la divulgación tienen una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75% idéntica a la secuencia de aminoácidos del Fc γ 1 humano (SEC ID N.º: 7). En diversas realizaciones, los polipéptidos Fc tienen una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80% idéntica, al menos un 85% idéntica, al menos un 90% idéntica, al menos un 91% idéntica, al menos un 92% idéntica, al menos un 93% idéntica, al menos un 94% idéntica, al menos un 95% idéntica, de al menos un 96% idéntica, al menos un 97% idéntica, al menos un 98% o al menos un 99% idéntica con respecto a la secuencia de aminoácidos del Fc γ 1 humano (SEC ID N.º: 7).

Los polipéptidos para su uso en las proteínas de fusión de CTLA4 descritas en el presente documento comprenden al menos una mutación en comparación con el Fc γ 1 humano (SEC ID N.º: 7). Los polipéptidos variantes de CTLA4 descritos en el presente documento comprenden hasta 2, hasta 3, hasta 4, hasta 5, hasta 6, hasta 7, hasta 8, hasta 9, hasta 10, hasta 11, hasta 12, hasta 13, hasta 14, hasta 15, hasta 16, hasta 17, hasta 18, hasta 19 o hasta 20 o más sustituciones de aminoácidos en comparación con el Fc γ 1 humano de tipo silvestre.

Las proteínas variantes de CTLA4 descritas en el presente documento son proteínas de fusión que comprenden una región de unión de CTLA4 que comprende aproximadamente 124 aminoácidos unidos covalentemente (bien directamente o indirectamente) en el extremo C-terminal de un compañero de fusión Fc de IgG que comprende aproximadamente 231 aminoácidos (las regiones bisagra, CH₂ y CH₃ del Fc). En determinadas realizaciones, el dominio extracelular de CTLA4 y el dominio Fc de Ig se unen por medio de un enlazador, donde el enlazador comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 aminoácidos. En realizaciones particulares, el enlazador comprende 1 aminoácido.

Las proteínas de fusión variantes de la divulgación comprenden al menos una sustitución de aminoácidos en comparación con el abatacept de tipo silvestre (SEC ID N.º: 5). La sustitución de aminoácidos está en el dominio extracelular de CTLA4, *por ejemplo*, en un bucle similar a CDR de CTLA4. Las proteínas de fusión variantes descritas en el presente documento pueden comprender al menos una sustitución de aminoácidos en el dominio extracelular de CTLA4 y al menos una sustitución de aminoácidos en el dominio Fc en comparación con el abatacept de tipo silvestre (SEC ID N.º: 5).

Las proteínas de fusión de CTLA4 descritas en el presente documento pueden tener una secuencia de aminoácidos que es al menos un 75% idéntica a la secuencia de aminoácidos del abatacept de tipo silvestre (SEC ID N°: 6). Las proteínas de fusión pueden tener una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 % idéntica, al menos un 85% idéntica, al menos un 90% idéntica, al menos un 91% idéntica, al menos un 92% idéntica, al menos un 93% idéntica, al menos un 94% idéntica, al menos un 95% idéntica, al menos un 96% idéntica, al menos un 97% idéntica, al menos un 98% o al menos un 99% idéntica con respecto a la secuencia de aminoácidos del abatacept de tipo silvestre (SEC ID N°: 6).

Las proteínas de fusión de CTLA4 de la divulgación comprenden al menos una mutación en comparación con el abatacept de tipo silvestre (SEC ID N°: 6). En otras realizaciones, los polipéptidos variantes de CTLA4 de la divulgación comprenden hasta 2, hasta 3, hasta 4, hasta 5, hasta 6, hasta 7, hasta 8, hasta 9, hasta 10, hasta 11, hasta 12, hasta 13, hasta 14, hasta 15, hasta 16, hasta 17, hasta 18, hasta 19 o hasta 20 o más sustituciones de aminoácidos en comparación con el abatacept de tipo silvestre.

Además de las modificaciones descritas anteriormente, una proteína de CTLA4 de la divulgación puede modificarse en la porción de CTLA4 y/o la porción del compañero de fusión para incluir una secuencia señal para la secreción a partir de la célula hospedadora o una secuencia de un péptido de purificación, *por ejemplo*, un marcador epitópico, un marcador FLAG, una secuencia de polihistidina o una fusión GST. En determinadas realizaciones, las proteínas de CTLA4 de la divulgación comprenden uno o más aminoácidos modificados, *por ejemplo*, un aminoácido glucosilado, un aminoácido PEGilado, un aminoácido farnesilado, un aminoácido acetilado, un aminoácido biotinilado, un aminoácido conjugado a un resto lipídico y/o un aminoácido conjugado con un agente derivatizante orgánico. En determinadas realizaciones, la presencia de aminoácidos modificados es ventajosa en, *por ejemplo*, (a) el aumento de la semivida en suero y/o semivida funcional *in vivo* del polipéptido, (b) la reducción de la antigenicidad o inmunogenicidad del polipéptido, (c) el aumento de la estabilidad de almacenamiento del polipéptido, (d) la biodisponibilidad aumentada, (e) la función efectora disminuida, y/o (f) la disminución o inhibición de auto-asociación no deseada (*por ejemplo*, formación de agregados) entre dos o más proteínas CTLA4 de la divulgación. Puede(n) modificarse el/los aminoácido(s), *por ejemplo*, co-traduccionalmente o post-transcripcionalmente durante la producción recombinante (*por ejemplo*, glucosilación ligada a N en los motivos N-X-S/T durante la expresión en células de mamíferos) o modificarse por medios sintéticos.

En otro aspecto, una proteína de CTLA4 de la divulgación puede modificarse por la adición de grupos protectores a las cadenas laterales de uno o más de los aminoácidos de la porción de CTLA4 y/o la porción del compañero de fusión. Tales grupos protectores pueden facilitar el transporte de los polipéptidos de la divulgación a través de una(s) membrana(s) o a través de determinado(s) tejido(s), *por ejemplo*, reduciendo la hidrofobicidad y aumentando la lipofilidad de los polipéptidos. Los ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen grupos protectores éster, grupos protectores amina, grupos protectores acilo y grupos protectores de ácidos carboxílicos, que son conocidos en la técnica (véase, *por ejemplo*, la patente de EE.UU. n.º 6.121.236). Otras modificaciones de las proteínas de CTLA4 de la divulgación, *por ejemplo*, por adición de polietilenglicol o un marcador detectable, se explican en las Secciones 5.6 y 5.7 más adelante.

6.3. Estabilidad Aumentada de los Polipéptidos de CTLA4

En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona polipéptidos de CTLA4 que tienen estabilidad proteica aumentada en comparación con el CTLA4-Ig de tipo silvestre. La presente divulgación proporciona polipéptidos de CTLA4 que tienen una sola o múltiples sustituciones de aminoácidos en sus regiones de bucles similares a CDR en comparación con los bucles similares a CDR del dominio extracelular de CTLA4 y/o en las regiones del dominio extracelular de CTLA4 que están fuera de los bucles similares a CDR y/o en el polipéptido del compañero de fusión, si está presente, donde al menos una sustitución da como resultado la estabilidad aumentada del polipéptido de CTLA4 en comparación con el CTLA4-Ig de tipo silvestre. En determinadas realizaciones, la estabilidad aumentada se debe a la resistencia a la degradación por proteasas y similares. En diversas realizaciones, la estabilidad aumentada se debe a la estabilidad conformacional aumentada. En algunas realizaciones, la estabilidad aumentada se debe a la agregación disminuida.

En determinadas realizaciones, la estabilidad aumentada no afecta a la afinidad de unión de los polipéptidos variantes de CTLA4 de la divulgación con CD80 y/o CD86. En determinadas realizaciones, la estabilidad de una proteína de CTLA4 de la divulgación puede ser al menos 0,1 veces, al menos 0,2 veces, al menos 0,3 veces, al menos 0,4 veces, al menos 0,5 veces, al menos 0,6 veces, al menos 0,7 veces, al menos 0,8 veces, al menos 0,9 veces, al menos 1 veces, al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 6 veces, al menos 7 veces, al menos 8 veces, al menos 9 veces o al menos 10 veces la estabilidad de CTLA4 Ig de tipo silvestre. En determinadas realizaciones, la estabilidad de una proteínas de CTLA4 de la divulgación aumenta con respecto a la estabilidad del CTLA4 Ig de tipo silvestre en un intervalo entre uno cualquiera de los valores anteriores, *por ejemplo*, 0,1 veces a 2 veces, 5 veces a 10 veces, 0,9 veces a 6 veces o similares. En determinados aspectos, la estabilidad de un polipéptido de CTLA4 de la divulgación en una muestra es mayor que la estabilidad del CTLA4 Ig de tipo silvestre en una muestra donde las muestras son sustancialmente idénticas (*por ejemplo*, ambos están en composiciones farmacéuticas que contienen los mismos ingredientes) y/o se procesan o se

manipulan sustancialmente del mismo modo (*por ejemplo*, se almacenan en las mismas condiciones de temperatura y humedad durante el mismo periodo de tiempo).

En determinados aspectos, la estabilidad aumentada de un polipéptido de CTLA4 de la divulgación es un aumento en la semivida. Una semivida aumentada puede ser el resultado de una oxidación de aminoácidos disminuida (por ejemplo debido a que un resto de aminoácidos susceptible a la oxidación, tal como metionina, cisteína o triptófano, en un bucle similar a CDR o en una región fuera de los bucles similares al dominio extracelular de CTLA4 se ha sustituido con respecto al CTLA4-Ig de tipo silvestre). Una semivida aumentada también puede ser el resultado de una ciclación de aminoácidos disminuida (por ejemplo debido a que un resto de aminoácidos susceptible a la ciclación, tal como asparaginas o ácido glutámico) en un bucle similar a CDR o en una región fuera de los bucles similares a CDR del dominio extracelular de CTLA4 se ha sustituido con respecto al CTLA4-Ig de tipo silvestre. Una semivida aumentada también puede ser el resultado de la eliminación de un motivo de aminoácidos que se reconoce por proteasas que pueden estar en purificaciones de proteínas a niveles residuales. Una semivida aumentada también puede ser el resultado de la eliminación de un motivo de aminoácidos que causa agregación de la proteína. Una semivida aumentada también puede ser el resultado de un aumento en la estabilidad conformacional. La semivida aumentada o la estabilidad conformacional aumentada, o la disminución de los niveles de oxidación, ciclación, proteólisis o agregación con respecto al CTLA4 Ig de tipo silvestre pueden ser al menos 0,1 veces, al menos 0,2 veces, al menos 0,3 veces, al menos 0,4 veces, al menos 0,5 veces, al menos 0,6 veces, al menos 0,7 veces, al menos 0,8 veces, al menos 0,9 veces, al menos 1 veces, al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 6 veces, al menos 7 veces, al menos 8 veces, al menos 9 veces o al menos 10 veces. En determinadas realizaciones, la semivida aumentada o la estabilidad conformacional aumentada, o la disminución de los niveles de oxidación, ciclación, proteólisis o agregación con respecto al CTLA4 Ig de tipo silvestre está en un intervalo entre cualquiera de los valores anteriores, *por ejemplo*, 0,1 veces a 2 veces, 5 veces a 10 veces, 0,9 veces a 6 veces o similares.

En el presente documento existen métodos para explorar los polipéptidos de CTLA4 con respecto a su estabilidad aumentada con respecto al CTLA4 Ig de tipo silvestre. Los métodos pueden comprender las etapas de: (a) determinar la cantidad del polipéptido de CTLA4 de longitud completa en una primera muestra; y (b) comparar la cantidad del polipéptido de CTLA4 de longitud completa en la primera muestra con una cantidad del polipéptido de CTLA4 Ig de tipo silvestre en una segunda muestra. Los métodos para ensayar la estabilidad proteica son conocidos en la técnica.

6.4. Inmunogenicidad Reducida de los polipéptidos de CTLA4

En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona polipéptidos de CTLA4 que tienen una inmunogenicidad reducida con en comparación con belatacept o MAXY-4 (Maxygen). La presente divulgación proporciona polipéptidos de CTLA4 que tienen una sola o múltiples sustituciones de aminoácidos en sus regiones de bucles similares a CDR en comparación con los bucles similares a CDR del belatacept o MAXY-4 y/o en las regiones del dominio extracelular de CTLA4 que están fuera de los bucles similares a CDR y/o en el polipéptido del compañero de fusión, si está presente, donde al menos una sustitución da como resultado la inmunogenicidad reducida del polipéptido de CTLA4 en comparación con belatacept o MAXY-4. En determinadas realizaciones, la inmunogenicidad reducida da como resultado una o más sustituciones de aminoácidos que dan como resultado la eliminación o mitigación de uno o más epítomos de células T.

En determinados aspectos, las proteínas de CTLA4 que tienen inmunogenicidad reducida tienen una actividad biológica comparable o alterada en comparación con belatacept o MAXY-4, *por ejemplo*, afinidad hacia CD80 y/o CD86.

En determinadas realizaciones, la inmunogenicidad de un polipéptido de CTLA4 de la divulgación se reduce con respecto a belatacept o MAXY-4. Tales polipéptidos generalmente tienen secuencias variantes con respecto al dominio extracelular de CTLA4 y/o el compañero de fusión, si está presente. En determinadas realizaciones, los polipéptidos de CTLA4 generalmente tienen 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos en una o ambas secuencias del dominio extracelular de CTLA4 y la secuencia del compañero de fusión, si está presente. En otras realizaciones, los polipéptidos de CTLA4 pueden tener 4, 5, 6, 7, 8, 9, 2 o 10 sustituciones de aminoácidos en una o ambas secuencias del dominio extracelular de CTLA4 y la secuencia del compañero de fusión, si está presente. En aún otras realizaciones, los polipéptidos de CTLA4 pueden tener 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 2 o 20 sustituciones de aminoácidos en una o ambas secuencias del dominio extracelular de CTLA4 y la secuencia del compañero de fusión, si está presente.

Tal como se usa en la presente divulgación, una variante con una "inmunogenicidad reducida" se refiere a un polipéptido de CTLA4 que comprende una secuencia variante en comparación con belatacept o MAXY-4 que provoca una respuesta proliferativa reducida en células mononucleares de sangre periférica en comparación con belatacept o MAXY-4. Un ensayo de proliferación ejemplar que puede usarse para evaluar la respuesta proliferativa se expone en la Sección 5.6 más adelante. La respuesta proliferativa reducida puede reflejarse en términos del porcentaje de respondedores, el índice de estimulación, o ambos.

En otras realizaciones, un péptido que tiene una secuencia variante en comparación con el péptido correspondiente en belatacept o MAXY-4 da como resultado al menos un 25% menos de respondedores, al menos un 30% menos de respondedores, al menos un 35% menos de respondedores, al menos un 40% menos de respondedores, al menos un 45% menos de respondedores, al menos un 50% menos de respondedores, al menos un 60% menos de respondedores, al menos un 65% menos de respondedores, al menos un 70% menos de respondedores, al menos un 75% menos de respondedores, al menos un 80% menos de respondedores, al menos un 85% menos de respondedores, al menos un 90% menos de respondedores, al menos un 95% menos de respondedores, al menos un 100% menos de respondedores, o una reducción de los respondedores en un intervalo entre cualquiera de los valores anteriores, *por ejemplo*, 25%-75% menos de respondedores, 50%-90% menos de respondedores, 60%-100% menos de respondedores, 70%-90% menos de respondedores o similares. En determinados aspectos, la capacidad de los polipéptidos variantes de belatacept o MAXY-4 para provocar una respuesta de células T en comparación con los péptidos de tipo silvestre correspondientes de belatacept o MAXY-4 se determina por el ensayo expuesto en la Sección 5.6, más adelante.

En otras realizaciones, un péptido que tiene al menos una secuencia variante en comparación con el péptido correspondiente en belatacept o MAXY-4 da como resultado un índice de estimulación que es al menos un 5% menos, al menos un 10% menos, al menos un 15% menos, al menos un 20% menos, al menos un 25% menos, al menos un 30% menos, al menos un 35% menos, o al menos un 40% menos que el índice de estimulación provocado por el péptido correspondiente en el CTLA4-Ig tipo silvestre, o da como resultado la acumulación reducida en un intervalo entre cualquiera de los valores anteriores en comparación con el CTLA4-Ig de tipo silvestre, *por ejemplo*, un 5%-20% menos, un 10%-30% menos, un 30%-40% menos, o similares. En determinadas realizaciones, el índice de estimulación se determina por el ensayo expuesto en la Sección 5.6, más adelante.

6.5. Ácidos Nucleicos y Sistemas de Expresión

En el presente documento se describen moléculas de ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de CTLA4 de la divulgación y células hospedadoras modificadas para expresar recombinantemente los polipéptidos.

Una proteína de CTLA4 de la divulgación puede prepararse por la expresión recombinante de un ácido nucleico que codifica una porción de unión a CTLA4 o de un ácido nucleico que codifica una proteína de fusión de CTLA4 en una célula hospedadora. Para expresar una proteína de CTLA4 recombinantemente, se transfecta una célula hospedadora con uno o más vectores de expresión recombinante que portan los ácidos nucleicos que codifican las proteínas de CTLA4 de tal modo que las proteínas se expresen en la célula hospedadora y, opcionalmente, se secreten en el medio en el que se cultiva la célula hospedadora, a partir de la cuyo medio se pueden recuperar las proteínas. Las metodologías de ADN recombinante convencionales se usan para obtener ácidos nucleicos que codifican las proteínas de CTLA4, incorporar estos ácidos nucleicos en vectores de expresión recombinante e introducir los vectores en células hospedadoras, tales como las que se describen en Molecular Cloning; A Laboratory Manual, segunda edición (Sambrook *et al.*, Fritsch y Maniatis (eds), Cold Spring Harbor, N. Y., 1989), Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel, F. M. *et al.*, eds., Greene Publishing Associates, 1989) y en la Patente de EE.UU. n.º 4.816.397).

Los ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos variantes de CTLA4 de la divulgación pueden sintetizarse parcialmente o completamente. Como alternativa, los ácidos nucleicos que codifican la porción de unión a CTLA4 se obtienen primero. Estos ADN pueden obtenerse a partir de una PCR del ARN celular total de, por ejemplo, la línea celular H38 (HTLV-II-asociado a leucemia). Véase la patente de EE.UU. n.º 5.434.131. Además, si la proteína de CTLA4 es una proteína de fusión, los ácidos nucleicos que codifican el compañero de fusión, *por ejemplo*, una región constante de inmunoglobulina, pueden obtenerse por amplificación y modificación del ADN de la línea germinal o ADNc que codifica la proteína de fusión deseada, por ejemplo usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Un ácido nucleico que codifica el abatacept de tipo silvestre puede sintetizarse y usarse como un molde para la mutagénesis para generar una variante tal como se describe en el presente documento usando técnicas de mutagénesis rutinarias; como alternativa, puede sintetizarse directamente un ácido nucleico que codifica la variante.

Una vez que se obtienen los ácidos nucleicos que codifican la variante de los dominios de unión de CTLA4, el ácido nucleico puede manipularse adicionalmente por técnicas de ADN recombinante convencionales, por ejemplo, para unir operativamente el ADN que codifica el dominio de unión de CTLA4 con otro ácido nucleico que codifica otra proteína, *por ejemplo*, un compañero de fusión, tal como una región constante de un anticuerpo y/o un enlazador flexible. La expresión "unido operativamente", tal como se usa en este contexto, pretende referirse a que los dos ácidos nucleicos están unidos de tal modo que las secuencias de aminoácidos codificadas por los dos ácidos nucleicos permanecen en fase.

El ADN aislado que codifica el dominio de unión de CTLA4 puede convertirse a un ácido nucleico que codifica una proteína de fusión uniendo operativamente el ADN que codifica el dominio de unión de CTLA4 a otra molécula de ADN que codifica una o más regiones constantes de cadena pesada (CH₁, CH₂, CH₃ y, opcionalmente, CH₄). Las secuencias de los ácidos nucleicos de la región constante de la cadena pesada humana son conocidas en la técnica (véase *por ejemplo*, Kabat, E.A., *et al.*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Quinta edición,

Department of Health and Human Services EE.UU., NIH Publicación n.º 91-3242) y los ácidos nucleicos que abarcan estas regiones pueden obtenerse por amplificación por PCR convencional. La región constante de la cadena pesada puede ser una región constante de IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA, IgE, IgM o IgD, pero en determinadas realizaciones es una región constante de IgG₁.

Para expresar las proteínas de CTLA4 de la divulgación, los ADN que codifican proteínas de longitud parcial o completa, obtenidas como se hizo anteriormente, se insertan en vectores de expresión de tal modo que los ácidos nucleicos estén unidos operativamente a secuencias de control transcripcional y traduccional. En este contexto, la expresión "unido operativamente" pretende referirse a que un ácido nucleico que codifica una proteína de CTLA4 está unido en un vector de tal modo que las secuencias de control transcripcional y traduccional del vector sirven para su función pretendida o regulan la transcripción y traducción del ácido nucleico que codifica la proteína de CTLA4. El vector de expresión y las secuencias de control de expresión se eligen para que sean compatibles con la célula hospedadora usada.

Los ácidos nucleicos que codifican las proteínas de CTLA4 de la divulgación se insertan en el vector de expresión por métodos convencionales (*por ejemplo*, la ligación de sitios complementarios de restricción en el fragmento génico de la proteína de CTLA4 y el vector, o la ligación de extremos romos si no hay sitios de restricción presentes). Si la proteína de CTLA4 es una proteína de fusión, antes de la inserción de las secuencias que codifican el dominio de unión de CTLA4, el vector de expresión puede portar ya secuencias del compañero de fusión, *por ejemplo*, secuencias de la región constante de un anticuerpo. Por ejemplo, un enfoque para convertir una proteína de la divulgación que comprende solo un dominio de unión a CTLA4 en una proteína de fusión de CTLA4 es insertar el ácido nucleico que codifica el dominio de unión de CTLA4 en vectores de expresión que ya codifican un Fc de inmunoglobulina de tal modo que la secuencia que codifica CTLA4 esté unida operativamente a la secuencia que codifica Fc en el vector. Además o como alternativa, el vector de expresión recombinante puede codificar un péptido señal que facilita la secreción de la proteína de CTLA4 a partir de una célula hospedadora. El ácido nucleico que codifica una proteína de CTLA4 puede clonarse en el vector de tal modo que el péptido señal esté unido en fase al extremo amino del ácido nucleico que codifica la proteína de CTLA4. El péptido señal puede ser un péptido señal de CTLA4 o un péptido señal heterólogo, *por ejemplo*, un péptido señal de inmunoglobulina.

Además de los ácidos nucleicos que codifican las proteínas de CTLA4, los vectores de expresión recombinante descritos en el presente documento portan secuencias reguladoras que controlan la expresión de los ácidos nucleicos que codifican la proteína de CTLA4 en una célula hospedadora. La expresión "secuencia reguladora" pretende incluir promotores, potenciadores y otros elementos de control de la expresión (*por ejemplo*, señales de poliadenilación) que controlan la transcripción o traducción de los ácidos nucleicos que codifican las proteínas de CTLA4 de la divulgación. Tales secuencias reguladoras se describen, *por ejemplo*, en Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185 (Academic Press, San Diego, CA, 1990). Se apreciará por los expertos en la materia que el diseño del vector de expresión, incluyendo la selección de secuencias reguladoras puede depender de factores tales como la elección de la célula hospedadora a transformar, el nivel de expresión de la proteína deseada, etc. Las secuencias reguladoras adecuadas para la expresión en células hospedadoras de mamíferos incluyen elementos virales que dirigen altos niveles de expresión proteica en células de mamíferos, tales como los promotores y/o potenciadores derivados de citomegalovirus (CMV) (tales como el promotor/potenciador de CMV), virus de simio 40 (SV40) (tales como el promotor/potenciador de SV40), adenovirus, (*por ejemplo*, el promotor principal tardío de adenovirus (AdMLP)) y polioma. Para una descripción adicional de los agentes reguladores virales, y las secuencias de los mismos, véase *por ejemplo*, la patente de EE.UU. n.º 5.168.062 de Stinski, la Patente de EE.UU. n.º 4.510.245 de Bell *et al.*, y la Patente de EE.UU. n.º 4.968.615 de Schaffner *et al.*

Además de los ácidos nucleicos que codifican la proteína de CTLA4 y las secuencias reguladoras, los vectores de expresión recombinante descritos en el presente documento pueden portar secuencias adicionales, tales como las secuencias que regulan la replicación del vector en las células hospedadoras (*por ejemplo*, orígenes de replicación) y genes indicadores seleccionables. Los genes indicadores seleccionables facilitan la selección de células hospedadoras en las que se ha introducido el vector (véase *por ejemplo*, Patentes de EE.UU. n.º 4.399.216, 4.634.665 y 5.179.017, todas de Axel *et al.*). Por ejemplo, típicamente los genes indicadores seleccionables confieren resistencia a fármacos, tales como G418, puromicina, blastidina, higromicina o metotrexato, en una célula hospedadora en la que se ha introducido el vector. Los genes indicadores seleccionables adecuados incluyen el gen de la dihidrofolato reductasa (DHFR) (para su uso en células hospedadoras DHFR- con amplificación/selección con metotrexato) y el gen neo (para la selección con G418). Para la expresión de las proteínas de CTLA4, el/los vector(es) de expresión que codifican las proteínas de CTLA4 se transfecta(n) en una célula hospedadora por técnicas convencionales. Las diversas formas del término "transfección" pretenden abarcar una amplia variedad de técnicas comúnmente usadas para la introducción de ADN exógeno en una célula hospedadora procariota o eucariota, *por ejemplo*, electroporación, lipofección, precipitación con fosfato de calcio, transfección DEAE-dextrano y similares.

Es posible expresar las proteínas de CTLA4 de la divulgación en células hospedadoras bien procariotas como eucariotas. En determinados casos, la expresión de proteínas de CTLA4 se realiza en células eucariotas, *por ejemplo*, células hospedadoras de mamíferos o células hospedadoras de levaduras, para la secreción óptima de una proteína modificada post-traduccionalmente, plegada apropiadamente y fisiológicamente activa. Las células

hospedadoras de mamíferos ejemplares para la expresión de proteínas recombinantes incluyen las células de Ovario de Hámster Chino (células CHO) (incluyendo células CHO DHFR-, descritas en Urlaub y Chasin, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220, usadas con un indicador seleccionable de DHFR, *por ejemplo*, tal como se describe en Kaufman y Sharp, 1982, Mol. Biol. 159:601-621), células de mieloma NS0, células COS, células 293 y células SP2/0. Cuando los vectores de expresión recombinante que codifican las proteínas de CTLA4 se introducen en células hospedadoras de mamíferos, las proteínas se producen cultivando las células hospedadoras durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la expresión de la proteína en las células hospedadoras o la secreción de la proteína en el medio de cultivo en el que crecen las células hospedadoras. Las proteínas de CTLA4 de la invención pueden recuperarse a partir del medio de cultivo usando métodos de purificación de proteínas convencionales.

La tecnología de ADN recombinante también puede usarse para retirar algunos o todos los ADN que codifican las proteínas de CTLA4 que no son necesarios para la unión a un ligando de CTLA4. Las moléculas expresadas a partir de tales moléculas de ADN truncadas también se abarcan por las proteínas de la divulgación.

Una vez que se genera un ácido nucleico que codifica una o más porciones del abatacept de tipo silvestre o una proteína de CTLA4 con las secuencias similares a CDR relacionadas con las secuencias similares a CDR de abatacept, pueden introducirse alteraciones o mutaciones adicionales en la secuencia codificante, *por ejemplo* para generar ácidos nucleicos que codifican proteínas de CTLA4 con distintas secuencias similares a CDR, o proteínas con afinidad reducida para el receptor de Fc.

Las proteínas de CTLA4 de la divulgación también pueden producirse por síntesis química (*por ejemplo*, mediante los métodos descritos en Solid Phase Peptide Synthesis, 2ª ed., 1984 The Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.). También pueden generarse proteínas variantes usando una plataforma libre de células (véase, *por ejemplo*, Chu *et al.*, Biochemia n.º 2, 2001 (Roche Molecular Biologicals)).

Una vez que se ha producido una proteína de CTLA4 de la divulgación por expresión recombinante, puede purificarse por cualquier método conocido en la técnica para la purificación de proteínas, *por ejemplo*, usando anticuerpos reactivos con el dominio de unión de CTLA4 de una proteínas de la divulgación, o cromatografía (*por ejemplo*, intercambio iónico, afinidad, tal como afinidad para CD80 y/o CD86, y tamaño de la columna de cromatografía), centrifugación, solubilidad diferencial, o por cualquier otra técnica convencional. Además, las proteínas de CTLA4 de la presente divulgación pueden fusionarse a secuencias de polipéptidos heterólogos descritas en el presente documento conocidas de otro modo en la técnica por facilitar la purificación.

Una vez aislada, una proteína de CTLA4 puede, si se desea, purificarse adicionalmente, *por ejemplo*, por cromatografía líquida de alto rendimiento (Véase, *por ejemplo*, Fisher, Laboratory Techniques In Biochemistry And Molecular Biology (Work y Burdon, eds., Elsevier, 1980)), o por cromatografía de filtración en gel en una columna Superdex™ 75 (Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Suecia).

6.6. Actividades Biológicas de Proteínas CTLA4

En diversas realizaciones, las proteínas de CTLA4 de la divulgación tienen determinadas actividades biológicas, tales como competir con abatacept por la unión a CD80 y/o CD86, o bloquear la respuesta de células T.

Por consiguiente, en determinadas realizaciones, las proteínas de CTLA4 de la divulgación compiten con abatacept para la unión de CD80 o CD86. La capacidad de competir para la unión a CD80 o CD86 puede ensayarse usando un ensayo competitivo. En un ejemplo de un ensayo competitivo, el ensayo AlphaLISA® (Luminiscencia Homogénea de Proximidad Amplificada) o AlphaScreen® puede usarse como una alternativa al ELISA sin lavados. En el ensayo AlphaLISA®, el ligando, CD80 o CD86 fusionado con un marcador (*por ejemplo*, Cλ-HA) se une a las esferas aceptoras AlphaLISA® conjugadas con un anticuerpo anti-marcador (*por ejemplo*, anti Cλ humano de cabra) y abatacept biotinilado se une a esferas donantes recubiertas de estreptavidina AlphaScreen® (PerkinElmer, Waltham, MA). En ausencia de variantes de competición de CTLA4, el abatacept interacciona con CD80 o CD86 y produce una señal a 615 nm. La adición de la variante de CTLA4 no marcada compete con la interacción abatacept/CD80 o CD86, reduciendo la fluorescencia cuantitativamente para permitir la determinación de las afinidades de unión relativas. Abatacept puede biotinilarse con Sulfo-NHS-Biotina usando métodos convencionales y dializarse con PBS. La conjugación de esferas aceptoras AlphaLISA® se realiza siguiendo la "AlphaLISA® Assay Development Guide" (PerkinElmer). Se realiza la unión en una AlphaPlate de 384 pocillos (PerkinElmer) en tampón de ensayo (*por ejemplo*, BSA al 1%, Tween20 al 0,01% en PBS (pH 7,1)). Cada pocillo contiene abatacept 0,5 nM biotinilado, en diluciones seriadas 1:4 de CTLA4 competidor comenzando desde 40 nM, 0,078 µg/ml de CD80, y 5 µg/ml de esferas aceptoras conjugadas con anti-Cλ humano de cabra. La placa se incuba en la oscuridad durante 1 h a temperatura ambiente. Después se añaden esferas donantes de estreptavidina a cada pocillo a 5 µg/ml. La placa se incuba en la oscuridad a temperatura ambiente durante 30 min adicionales, después de lo cual se lee en un lector EnVision (PerkinElmer). Los datos se ajustan usando regresión no lineal con el programa informático GRAPHPAD PRISM (GraphPad, San Diego).

Para la unión a CD86 se incuban primero abatacept biotinilado 8 nM, en diluciones seriadas 1:4 de competidor comenzando desde 100 nM, 0,1 µg/ml de CD86 y 10 µg/ml de esferas aceptoras conjugadas con anti-CA humano de cabra y después se añaden 10 µg/ml de esferas donantes de estreptavidina. También pueden usarse variaciones de este ensayo competitivo para ensayar la competición entre las proteínas de CTLA4 de la divulgación y abatacept.

Por ejemplo, en determinados aspectos, la proteína de CTLA4 se usa como una referencia y abatacept se usa como una molécula de ensayo. Además, en lugar del CD80 o CD86 soluble, puede usarse ligando unido a la membrana expresado en la superficie de las células (*por ejemplo*, células de mamífero tales como CHO) en cultivo. Otros formatos para el ensayo competitivo son conocidos en la técnica y pueden emplearse.

En diversas realizaciones, una proteína de la divulgación reduce la unión del abatacept marcado en al menos un 10%, en al menos un 20%, en al menos un 30%, en al menos un 40%, en al menos un 50%, en al menos un 60%, en al menos un 70%, en al menos un 80%, en al menos un 90%, en al menos un 95%, en al menos un 99% o en un porcentaje que varía entre cualquiera de los valores anteriores (*por ejemplo*, una proteína CTLA4 de la divulgación reduce la unión del abatacept marcado del 10% al 40%, del 50% a 70%, del 40% al 60% o del 80% al 99%) cuando la proteína de CTLA4 se usa a una concentración de 0,01 µg/ml, 0,025 µg/ml, 0,05 µg/ml, 0,075 µg/ml, 0,1 µg/ml, 0,25 µg/ml, 0,5 µg/ml, 0,75 µg/ml, 1 µg/ml, 2 µg/ml, 10 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml o a una concentración que varía entre cualquiera de los valores anteriores (*por ejemplo*, a una concentración que varía de 0,1 µg/ml a 2 µg/ml).

En determinados aspectos, las variantes de CTLA4 de la divulgación se ensayan con respecto a su capacidad para provocar una respuesta de células T. En particular, los péptidos de CTLA4 se sintetizan usando un formato multi-pin de Mimotopes (Adelaida, Australia). Las secuencias de los polipéptidos de CTLA4 pueden sintetizarse, *por ejemplo*, como péptidos 15-meros que se solapan en 12 aminoácidos. Los péptidos se resuspenden en DMSO (Sigma-Aldrich) en aproximadamente 1-2 mg/ml. Los péptidos de reserva se mantienen congelados a -20 °C. Para el aislamiento de las células mononucleares de sangre periférica, los productos de la capa leucocitaria de los donantes comunitarios pueden adquirirse en el Stanford Blood Center, Palo Alto, CA. El material de la capa leucocitaria se diluye 1:1 con DPBS que no contiene calcio o magnesio. El material de la capa leucocitaria diluido (25-23 ml) se sitúa sobre una capa inferior en tubos de centrifuga cónicos de 50 ml (Sarstedt o Costar) con 12,5 ml de FicollPaque-PLUS (GE Healthcare). Las muestras se centrifugan a 900 g durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se recogen de la interfase. Se añade DPBS hasta llegar a un volumen final de 50 ml y se centrifugan las células a 350 g durante 5 minutos. Las células sedimentadas se resuspenden en DPBS y se cuentan. Para el aislamiento de células dendríticas, se siembran los matraces de cultivo T75 (Costar) se sedimentan con 108 PBMC aislados recientemente en un volumen total de 30 ml de medio AIM V (Invitrogen). El exceso de PBMC se congela a -80 °C en suero fetal de ternera (FCS) al 90%, DMSO al 10% a 5 x 10⁷ células/ml. Se incubaron matraces T75 a 37 °C en CO₂ al 5% durante 2 horas. Se retiran las células no adherentes, y la capa adherente se lava con DPBS. Para diferenciar a las células dendríticas de los monocitos, se añaden 30 ml de medio AIM V que contienen 800 unidades/ml de GM-CSF (R and D Systems) y 500 unidades/ml de IL-4 (R and D Systems). Se incuban los matraces durante 5 días. En el día 5 se añaden IL-1α (Endogen) y TNFα (Endogen) a 50 pg/ml y 0,2 ng/ml, respectivamente. Se incuban los matraces durante dos días más. En el día 7, se recogen las células dendríticas mediante la adición de 3 ml de EDTA 100 mM que contiene de 0,5 a 1,0 mg de Mitomicina C (Sigma-Aldrich) para una concentración final de EDTA 10 mM y Mitomicina C de 16,5 a 33 µg/ml. Se incuban los matraces una hora más a 37 °C y CO₂ al 5%. Se recogen las células dendríticas, y se lavan en medio AIM V 2-3 veces. Para el cultivo celular, en el día 7, se descongelan rápidamente los PBMC autólogos congelados anteriormente en un baño de agua a 37 °C. Las células se diluyen inmediatamente en DPBS o medio AIM V y se centrifugan a 350 g durante 5 minutos, se enriquecen las células CD4⁺ por selección negativa usando esferas magnéticas (kit Easy-Sep CD4⁺, Stem Cell Technologies). Las células T CD4⁺ autólogas y las células dendríticas se co-cultivan a 2 x 10⁵ células T CD4⁺ por 2 x 10⁴ células dendríticas por pocillo en placas de 96 pocillos de fondo plano (Costar 9077). Se añaden los péptidos a aproximadamente 5 µg/ml. Los pocillos control contienen el vehículo de DMSO (Sigma) solamente al 0,25% v:v. Los pocillos de los controles positivos contienen DMSO al 0,25% y toxoide tetánico (List Biologicals o CalBioChem) a 1 µg/ml. Se incuban los matraces durante 5 días. En el día 5, se añaden 0,25 µCi por pocillo de timidina tritiada (Amersham o GE Healthcare). Se recogen las células en el día 6 en esteras de filtración usando un recolector de células Packard Filtermate. Se realiza el recuento del centelleo usando un contador de centelleo Wallac MicroBeta 1450 (Perkin Elmer). Los valores promedio de las CPM se calculan a partir de la media de los resultados individuales de 6 a 12 réplicas. Se realiza el promedio de los valores de CPM de los cuatro pocillos del control positivo. Se realiza el promedio de los pocillos duplicados o triplicados para cada péptido.

Los valores del índice de estimulación para el control positivo y los pocillos peptídicos se calculan dividiendo los valores promedio de las CPM experimentales por los valores promedio control. Para que se incluyan en el conjunto de datos, se requiere un índice de estimulación de más de 3,0 en los pocillos del control positivo de toxoide tetánico. Se observa una respuesta para cualquier péptido que da como resultado un índice de 2,95 o mayor. Los péptidos se ensayan usando muestras de sangre periférica de un grupo de 100 donantes. Se recopilan las respuestas de todos los péptidos. Para cada péptido ensayado, se calcula el porcentaje de conjunto de donantes que responde con un índice de estimulación de 2,95 o mayor. Además, se calcula el índice de estimulación promedio para todos los donantes. Se identifican los péptidos epitópicos de la célula T-CD4⁺ por un análisis del porcentaje de respuestas con respecto a los péptidos dentro del conjunto de 100 donantes. El porcentaje de respuesta promedio y la desviación típica se calculan para todos los péptidos ensayados que describen el polipéptido de CTLA4. Una tasa de respuesta

mayor que o igual que la respuesta de fondo promedio más tres desviaciones típicas, se considera un epítipo de célula T CD4⁺ potencial.

En otros aspectos, un polipéptido de CTLA4 de la divulgación inhibe la actividad de CD80 y/o CD86 en una gama de ensayos *in vitro*, tales como de proliferación celular, de producción de citocinas (*por ejemplo*, IL-2) y adhesión celular.

En algunas realizaciones, la actividad ensayada es la actividad inmunosupresora de los polipéptidos de CTLA4 de la divulgación. En particular, sangre humana reciente a recogida partir de donantes se diluye con un volumen igual de PBS y se fracciona para aislar PBMC usando un gradiente de Ficoll Histopaque (Sigma) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los PBMC se diluyen en medio RPMI (Sigma) complementado con FBS al 10% (Hyclone) y PSG 1x (penicilina, estreptomycin y glutamina) (Invitrogen) y se añaden a placas de cultivo de 96 pocillos (BD Biosciences) a una densidad de 1×10^5 células/pocillo. Las proteínas de CTLA4 a ensayar se diluyen en serie en el mismo medio y se añaden a los pocillos por cuadruplicado. Se inicia la proliferación celular por adición del antígeno PPD (derivado de la purificación de proteínas de *Mycobacterium tuberculosis*, Mycos) a una concentración final de 5 µl/ml. Después de la incubación a 37 °C durante 5 días, se añade ³H timidina (GE Healthcare) a 1 µCi/pocillo y se incuban las placas a 37 °C durante 18 horas adicionales. Se recogen las células con un recolector celular (Recolector FilterMate Omnifilter-96, Perkin Elmer) usando las condiciones recomendadas por el fabricante y se mide la incorporación de ³H timidina usando un contador de centelleo (Wallac Trilux). Los datos de la proliferación celular se analizan con un programa informático GraphPad Prism 5 usando un modelo de curva de regresión no lineal (dosis respuesta sigmoidal, pendiente variable) y el método de ajuste de los mínimos cuadrados. Los parámetros de CI₅₀ para cada variante y se determinan sus intervalos de confianza al 95% asociados.

En determinadas realizaciones, la actividad ensayada es la inhibición de la proliferación de células T primarias y secundarias alo-estimuladas. En particular, la actividad puede medirse por la proliferación de las células T-CD4⁺ humanas de sangre periférica, *por ejemplo*, tal como se describe por Larsen *et al.*, 2005, Am. J. Transplant. 5:443-453. En los ensayos de alo-respuesta primaria, las células T-CD4⁺ humanas ($3-10 \times 10^4$ /pocillo) se aíslan con líneas celulares de linfoblastos B humanos irradiados que expresan cantidades equivalentes de CD80 y CD86 (*por ejemplo*, células PM, $8,0 \times 10^5$ /pocillo), junto con concentraciones variables de proteínas de CTLA4-Ig de tipo silvestre o proteínas de CTLA4 de la divulgación. Los ensayos de estimulación primaria alogénica se desarrollaron durante 6 días antes de la adición de 0,5 µCi/pocillo de [³H]-timidina durante las 7 h finales de cultivo. Para los ensayos de estimulación secundaria alogénica, se aíslan las células viables de las células T primarias alo-estimuladas por centrifugación de densidad diferencial y se dejan en reposo durante 24 horas. Las células T se re-estimulan después (estimulación secundaria) añadiendo células PM en la misma proporción que anteriormente en presencia de cantidades tituladas de CTLA4-Ig de tipo silvestre o proteínas de CTLA4 de la divulgación. Las células T se estimulan durante 3 días, se pulsan con [³H]-timidina durante las 7 h finales de cultivo y se recogen como se hizo anteriormente. Como alternativa, la proliferación de las células T primarias y secundarias alo-estimuladas puede ensayarse tal como se describe en el Ejemplo 2 más adelante.

En diversas realizaciones, la actividad de las variantes de CTLA4 de la divulgación puede medirse por inhibición de la producción de citocinas. *Por ejemplo*, en realizaciones específicas, la citocina es IL-2 producida por células T de Jurkat (Cox *et al.*, 1999, Protein Expr. Purif. 17(1):26-32). Las células de Jurkat ($1,0 \times 10^5$ /pocillo) se estimulan con 10 µg/ml de PHA-L y células (*por ejemplo*, CHO-K1, $2,5 \times 10^4$ /pocillo) que expresan CD80 o CD86 recombinante en presencia de cantidades tituladas de CTLA4-Ig de tipo silvestre o proteínas de CTLA4 de la divulgación. Después de 24 horas de cultivo, se mide la concentración de IL-2 en el sobrenadante de cultivo usando, *por ejemplo*, un kit AlphaLISA® para IL-2 Humana (Perkin Elmer). Como alternativa, la concentración de IL-2 puede medirse por métodos conocidos en la técnica (*por ejemplo*, ELISA).

Como alternativa, en otra realización, la inhibición de la producción de citocinas puede medirse en los medios de cultivo de las células T secundarias alo-estimuladas (Larsen *et al.*, 2005, Am. J. Transplant. 5:443-453). Las alícuotas de los sobrenadantes de cultivo de células T alo-estimuladas durante 3 días tal como se describe en el ensayo de alo-estimulación secundaria anterior se retiran antes de la adición de [³H]-timidina. El nivel de producción de citocinas (*por ejemplo*, IFN γ , IL-2, IL-4) se mide usando ensayos basados en esferas tales como Luminex® (Invitrogen) u otros métodos conocidos en la técnica (*por ejemplo*, ELISA).

En determinadas realizaciones, la actividad ensayada es la adhesión celular. En particular, células (*por ejemplo*, células CHO) que expresan recombinantemente CD80 o CD86 en la superficie celular se diluyen en medio, *por ejemplo*, FBS al 10% en RPMI, y se siembran en placas de 96 pocillos y crecen hasta la confluencia. Cuando están confluentes, las células se incuban con una proteína de CTLA4 de la divulgación o abatacept o se usan como un control negativo. La proteína no unida se retira de las células lavando con medio caliente. Las células T purificadas son bien no estimuladas o se pre-estimulan con 1 µg/ml de anticuerpo monoclonal anti-CD3 (30 min a 37 °C). Las células T (1×10^5 células/pocillo en 100 µl de medio) se siembran en sobre las células que expresan CD80 o CD86 y se permite que se adhieran durante 30 min a 37 °C. Se retiran las células no adherentes lavando cada pocillo tres veces con medio caliente y se cuentan (*por ejemplo*, por exclusión en azul de tripano) por triplicado. La adherencia de las células CHO se calcula como (el número de células no adherentes/número de células totales de entrada) X 100%. Como alternativa, Las células T pueden incubarse con un colorante fluorescente tal como calceína AM

(Molecular Probes, Eugene OR) de acuerdo con las instrucciones del fabricante antes de que se siembren en los pocillos. Después de la incubación de las células T, la retirada del medio que contiene las células T no adherentes y el lavado, se leen las placas por un lector de fluorescencia de placas de pocillos múltiples. El porcentaje de adhesión de las células T deriva de la fórmula: (adhesión específica en presencia de la proteína de fusión de ensayo - adhesión de fondo)/(adhesión específica en presencia de abatacept - adhesión de fondo).

6.7. Propiedades cinéticas de Proteínas de Fusión CTLA4

En determinadas realizaciones, las proteínas de CTLA4 de la divulgación tienen alta afinidad para CD80 y CD86. Tal como se usa en el presente documento, las proteínas variantes con "alta afinidad" para CD80 y/o CD86 tienen al menos una mejora de 1,5 veces en la afinidad de unión en comparación con abatacept. En otras realizaciones, las proteínas de CTLA4 de la divulgación tienen alta afinidad para CD80 y afinidad neutra para CD86. En diversas realizaciones, las proteínas de CTLA4 de la divulgación tienen alta afinidad para CD80 y baja afinidad para CD86. En aún otras realizaciones, las proteínas de CTLA4 de la divulgación tienen alta afinidad para CD86 y afinidad neutra para CD80. Tal como se usa en el presente documento, las proteínas variantes con "alta afinidad" para CD80 y/o CD86 tienen al menos una mejora de 0,5 veces pero menor de 1,5 veces en la afinidad de unión en comparación con abatacept. En diversas realizaciones, las proteínas de CTLA4 de la divulgación tienen baja afinidad para CD80 y alta afinidad para CD86. También se describen proteínas de CTLA4 que tienen afinidad neutra tanto para CD80 como para CD86. También se describen proteínas de CTLA4 que tienen afinidad neutra para CD80 y baja afinidad para CD86. También se describen proteínas de CTLA4 que tienen baja afinidad para CD80 y afinidad neutra para CD86. Tal como se usa en el presente documento, una variante con "baja afinidad" para CD80 y/o CD86 tiene una mejora de menos de 0,5 veces la afinidad de unión en comparación con abatacept.

En realizaciones específicas, las proteínas de CTLA4 de la presente divulgación tienen constantes de tasa de asociación específica (valores de k_{on} o k_a), constantes de tasa de disociación (valores de k_{off} o k_d), constantes de afinidad (valores de K_A), constantes de disociación (valores de K_D) y/o valores de CI_{50} . En diversas realizaciones, las constantes de unión para la interacción de las proteínas de CTLA4 con el dominio extracelular bien de CD80 o de CD86 pueden determinarse usando resonancia de plasmones de superficie de acuerdo con el método divulgado en Karlsson *et al.*, 1991, J. Immunol. Methods 145:229-240. En determinados aspectos, tales valores se seleccionan de las siguientes realizaciones.

En realizaciones específicas, las proteínas CTLA4 de la divulgación se unen a CD80 con una k_{on} de al menos $10^2 M^{-1}s^{-1}$, al menos $5 \times 10^2 M^{-1}s^{-1}$, al menos $10^3 M^{-1}s^{-1}$, al menos $5 \times 10^3 M^{-1}s^{-1}$, al menos $10^4 M^{-1}s^{-1}$, al menos $5 \times 10^4 M^{-1}s^{-1}$, al menos $10^5 M^{-1}s^{-1}$, al menos $5 \times 10^5 M^{-1}s^{-1}$, al menos $10^6 M^{-1}s^{-1}$, al menos $5 \times 10^6 M^{-1}s^{-1}$, al menos $10^7 M^{-1}s^{-1}$, al menos $5 \times 10^7 M^{-1}s^{-1}$, al menos $10^8 M^{-1}s^{-1}$, al menos $5 \times 10^8 M^{-1}s^{-1}$, al menos $10^9 M^{-1}s^{-1}$, al menos $5 \times 10^9 M^{-1}s^{-1}$ o con una k_{on} en cualquier intervalo entre cualquier par de los valores anteriores (*por ejemplo*, $5 \times 10^4 M^{-1}s^{-1}$ a $10^6 M^{-1}s^{-1}$ o $10^2 M^{-1}s^{-1}$ a $5 \times 10^5 M^{-1}s^{-1}$).

En determinadas realizaciones, las proteínas CTLA4 de la divulgación se unen a CD86 con una k_{on} de al menos $10^2 M^{-1}s^{-1}$, al menos $5 \times 10^2 M^{-1}s^{-1}$, al menos $10^3 M^{-1}s^{-1}$, al menos $5 \times 10^3 M^{-1}s^{-1}$, al menos $10^4 M^{-1}s^{-1}$, al menos $5 \times 10^4 M^{-1}s^{-1}$, al menos $10^5 M^{-1}s^{-1}$, al menos $5 \times 10^5 M^{-1}s^{-1}$, al menos $10^6 M^{-1}s^{-1}$, al menos $5 \times 10^6 M^{-1}s^{-1}$, al menos $10^7 M^{-1}s^{-1}$, al menos $5 \times 10^7 M^{-1}s^{-1}$, al menos $10^8 M^{-1}s^{-1}$, al menos $5 \times 10^8 M^{-1}s^{-1}$, al menos $10^9 M^{-1}s^{-1}$, al menos $5 \times 10^9 M^{-1}s^{-1}$ o con una k_{on} en cualquier intervalo entre cualquier par de los valores anteriores (*por ejemplo*, $5 \times 10^4 M^{-1}s^{-1}$ a $10^6 M^{-1}s^{-1}$ o $10^2 M^{-1}s^{-1}$ a $5 \times 10^5 M^{-1}s^{-1}$).

En determinadas realizaciones, las proteínas CTLA4 de la divulgación se unen a CD80 con una k_{off} de $10^{-1} M^{-1}s^{-1}$ o menos, $1,5 s^{-1}$ o menos, $1 s^{-1}$ o menos, $0,5 s^{-1}$ o menos, $0,1 s^{-1}$ o menos, $5 \times 10^{-2} s^{-1}$ o menos, $10^{-2} s^{-1}$ o menos, $5 \times 10^{-3} s^{-1}$ o menos, $10^{-3} s^{-1}$ o menos, $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ o menos, $10^{-4} s^{-1}$ o menos, $5 \times 10^{-5} s^{-1}$ o menos, $10^{-5} s^{-1}$ o menos, $5 \times 10^{-6} s^{-1}$ o menos, $10^{-6} s^{-1}$ o menos, $5 \times 10^{-7} s^{-1}$ o menos, $10^{-7} s^{-1}$ o menos, $5 \times 10^{-8} s^{-1}$ o menos, $10^{-8} s^{-1}$ o menos, al menos $5 \times 10^9 M^{-1}s^{-1}$ o con una k_{on} en cualquier intervalo entre cualquier par de los valores anteriores (*por ejemplo*, $1 s^{-1}$ a $5 \times 10^3 s^{-1}$, o $5 \times 10^{-5} s^{-1}$ a $10^{-8} s^{-1}$).

En algunas realizaciones, las proteínas de CTLA4 de la divulgación se unen a CD86 con una k_{off} de $10 s^{-1}$ o menos, $5 s^{-1}$ o menos, $1 s^{-1}$ o menos, $0,5 s^{-1}$ o menos, $0,1 s^{-1}$ o menos, $5 \times 10^{-2} s^{-1}$ o menos, $10^{-2} s^{-1}$ o menos, $5 \times 10^{-3} s^{-1}$ o menos, $10^{-3} s^{-1}$ o menos, $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ o menos, $10^{-4} s^{-1}$ o menos, $5 \times 10^{-5} s^{-1}$ o menos, $10^{-5} s^{-1}$ o menos, $5 \times 10^{-6} s^{-1}$ o menos, $10^{-6} s^{-1}$ o menos, $5 \times 10^{-7} s^{-1}$ o menos, $10^{-7} s^{-1}$ o menos, $5 \times 10^{-8} s^{-1}$ o menos, $10^{-8} s^{-1}$ o menos, al menos $5 \times 10^9 M^{-1}s^{-1}$ o con una k_{on} en cualquier intervalo entre cualquier par de los valores anteriores (*por ejemplo*, $1 s^{-1}$ a $5 \times 10^3 s^{-1}$, o $5 \times 10^{-5} s^{-1}$ a $10^{-8} s^{-1}$).

En algunas realizaciones, una proteína de CTLA4 de la divulgación se une a CD80 con una K_A (k_{on}/k_{off}) de al menos $5 \times 10^5 M^{-1}$, al menos $10^5 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^6 M^{-1}$, al menos $10^6 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^7 M^{-1}$, al menos $10^7 M^{-1}$, al menos $10^8 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^8 M^{-1}$, al menos $10^9 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^9 M^{-1}$, al menos $10^{10} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{10} M^{-1}$, al menos $10^{11} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{11} M^{-1}$, al menos $10^{12} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{12} M^{-1}$, al menos $10^{13} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{13} M^{-1}$, al menos $10^{14} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{14} M^{-1}$, al menos $10^{15} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{15} M^{-1}$, o al menos con una K_A en cualquier intervalo entre cualquier par de los valores anteriores (*por ejemplo*, $5 \times 10^5 M^{-1}$ a $5 \times 10^{13} M^{-1}$ o $5 \times 10^8 M^{-1}$ a $5 \times 10^{15} M^{-1}$).

En algunas realizaciones, una proteína de CTLA4 de la divulgación se une a CD86 con una K_A (k_{on}/k_{off}) de al menos $5 \times 10^4 M^{-1}$, al menos $10^4 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^5 M^{-1}$, al menos $10^5 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^6 M^{-1}$, al menos $10^6 M^{-1}$, al menos $10^7 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^7 M^{-1}$, al menos $10^8 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^8 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^9 M^{-1}$, al menos $10^9 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{10} M^{-1}$, al menos $10^{10} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{11} M^{-1}$, al menos $10^{11} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{12} M^{-1}$, al menos $10^{12} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{13} M^{-1}$, al menos $10^{13} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{14} M^{-1}$, al menos $10^{14} M^{-1}$, o al menos con una K_A en cualquier intervalo entre cualquier par de los valores anteriores (*por ejemplo*, $5 \times 10^4 M^{-1}$ a $10^{13} M^{-1}$ o $5 \times 10^7 M^{-1}$ a $5 \times 10^{13} M^{-1}$).

En diversas realizaciones, una CTLA4 de la divulgación se une a CD80 con una K_D (k_{off}/k_{on}) de $5 \times 10^{-6} M$ o menos, $10^{-6} M$ o menos, $5 \times 10^{-7} M$ o menos, $10^{-7} M$ o menos, $5 \times 10^{-8} M$ o menos, $10^{-8} M$ o menos, $5 \times 10^{-9} M$ o menos, $10^{-9} M$ o menos, $5 \times 10^{-10} M$ o menos, $10^{-10} M$ o menos, $5 \times 10^{-11} M$ o menos, $10^{-11} M$ o menos, $5 \times 10^{-12} M$ o menos, $10^{-12} M$ o menos, $5 \times 10^{-13} M$ o menos, $10^{-13} M$ o menos, $5 \times 10^{-14} M$ o menos, $10^{-14} M$ o menos, $5 \times 10^{-15} M$ o menos, $10^{-15} M$ o menos, o una K_D que varía entre un par cualquiera de los valores anteriores (*por ejemplo*, de $10^{-7} M$ a $5 \times 10^{-13} M$, o de $10^{-9} M$ a $10^{-15} M$).

En diversas realizaciones, una proteína de CTLA4 de la divulgación se une a CD86 con una K_D (k_{off}/k_{on}) de $10^{-5} M$ o menos, $5 \times 10^{-6} M$ o menos, $10^{-6} M$ o menos, $5 \times 10^{-7} M$ o menos, $10^{-7} M$ o menos, $5 \times 10^{-8} M$ o menos, $10^{-8} M$ o menos, $5 \times 10^{-9} M$ o menos, $10^{-9} M$ o menos, $5 \times 10^{-10} M$ o menos, $10^{-10} M$ o menos, $5 \times 10^{-11} M$ o menos, $10^{-11} M$ o menos, $5 \times 10^{-12} M$ o menos, $10^{-12} M$ o menos, $5 \times 10^{-13} M$ o menos, $10^{-13} M$ o menos, $5 \times 10^{-14} M$ o menos, $10^{-14} M$ o menos, $5 \times 10^{-15} M$ o menos, $10^{-15} M$ o menos, o una K_D que varía entre un par cualquiera de los valores anteriores (*por ejemplo*, de $10^{-6} M$ a $5 \times 10^{-10} M$, o de $10^{-9} M$ a $10^{-15} M$).

En algunas realizaciones, la proteína de CTLA4 de la divulgación se une a CD80 e inhibe la unión de CD80 a abatacept en un ensayo de unión (*por ejemplo*, un ensayo competitivo AlphaLISA®) a un valor de CI_{50} de menos de 1000 nM, menos de 750 nM, menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, menos de 1 nM, menos de 0,75 nM, menos de 0,5 nM, menos de 0,25 nM, menos de 0,1 nM, menos de 5×10^{-2} nM, menos de 10^{-2} nM, menos de 5×10^{-3} nM, menos de 10^{-3} nM, menos de 5×10^{-4} nM, o menos de 10^{-4} nM, o con una CI_{50} en cualquier intervalo entre cualquier par de los valores anteriores (*por ejemplo*, 100 nM a 5×10^{-2} nM o 0,5 nM y 5×10^{-4} nM).

En algunas realizaciones, la proteína de CTLA4 de la divulgación se une a CD86 e inhibe la unión de CD86 a abatacept en un ensayo de unión (*por ejemplo*, un ensayo de competición AlphaLISA®) a un valor de CI_{50} de menos de 1000 nM, menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, menos de 1 nM, menos de 0,75 nM, menos de 0,5 nM, menos de 0,25 nM, menos de 0,1 nM, menos de 5×10^{-2} nM, menos de 10^{-2} nM, menos de 5×10^{-3} nM, menos de 10^{-3} nM, menos de 5×10^{-4} nM, o menos de 10^{-4} nM, o con una CI_{50} en cualquier intervalo entre cualquier par de los valores anteriores (*por ejemplo*, 100 nM a 5×10^{-2} nM o 0,5 nM y 5×10^{-4} nM).

En determinadas realizaciones, las propiedades cinéticas de una proteínas de fusión de la divulgación son comparables a, o mejoradas con respecto a, abatacept en un ensayo comparable. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, una proteína CTLA4 de la divulgación se une a CD80 y/o CD86 con una tasa de k_{on} que varía de aproximadamente 0,05x a aproximadamente 1000x la k_{on} de abatacept, por ejemplo una k_{on} de 0,06x de la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 0,08x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 0,1x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 0,5x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 1x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 1,1x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 1,2x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 1,3x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 1,4x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 1,5x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 1,6x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 1,6x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 1,7x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 1,8x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 1,9x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 2x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 2,25x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 2,5x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 2,75x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 3x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 4x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 5x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 6x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 7x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 8x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 9x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 10x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 15x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 20x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 50x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 75x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 100x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 150x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 200x la k_{on} de abatacept, o una k_{on} que varía entre un par cualquiera de los valores anteriores, por ejemplo, una k_{on} de 0,1x-75x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 5x-100x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 0,05x-1000x la k_{on} de abatacept, una k_{on} de 0,75x-250x la k_{on} de abatacept, etc.

En diversas realizaciones, una proteína CTLA4 de la divulgación se une a CD80 y/o CD86 con una tasa de k_{off} que varía de aproximadamente 0,001x a aproximadamente 3x la k_{off} de abatacept, por ejemplo una k_{off} de 0,002x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 0,003x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 0,004x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 0,005x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 0,006x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 0,0075x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 0,01x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 0,025x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 0,05x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 0,075x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 0,1x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 0,25x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 0,5x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 0,75x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 1x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 1,25x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 1,5x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 1,75x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 2x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 2,25x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 2,5x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 3x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 4x la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 5x la k_{off} de abatacept, o una k_{off} que varía entre un par

cualquiera de los valores anteriores, *por ejemplo*, una k_{off} de 0,01x a 1,25x de la k_{off} de abatacept, una k_{off} de 0,05x a 2,5x de la k_{off} de abatacept, o una k_{off} de 0,006x a 0,1x de la k_{off} de abatacept, *etc.*

En otras realizaciones, una proteína CTLA4 de la divulgación se une a CD80 y/o CD86 con una tasa de K_A (k_{on}/k_{off}) que varía de aproximadamente 0,1x a aproximadamente 1000x la K_A de abatacept, *por ejemplo* una K_A de 0,2x la K_A de abatacept, una K_A de 0,25x la K_A de abatacept, una K_A de 0,5x la K_A de abatacept, una K_A de 0,75x la K_A de abatacept, una K_A de 1x la K_A de abatacept, una K_A de 2x la K_A de abatacept, una K_A de 3x la K_A de abatacept, una K_A de 4x la K_A de abatacept, una K_A de 5x la K_A de abatacept, una K_A de 10x la K_A de abatacept, una K_A de 15x la K_A de abatacept, una K_A de 20x la K_A de abatacept, una K_A de 30x la K_A de abatacept, una K_A de 40x la K_A de abatacept, una K_A de 50x la K_A de abatacept, una K_A de 75x la K_A de abatacept, una K_A de 100x la K_A de abatacept, una K_A de 200x la K_A de abatacept, una K_A de 250x la K_A de abatacept, una K_A de 300x la K_A de abatacept, una K_A de 350x la K_A de abatacept, una K_A de 400x la K_A de abatacept, una K_A de 500x la K_A de abatacept, una K_A de 750x la K_A de abatacept, una K_A de 1000x la K_A de abatacept, o una K_A que varía entre un par cualquiera de los valores anteriores, *por ejemplo*, una K_A de 0,1x a 100x la K_A de abatacept, una K_A de 10x a 50x la K_A de abatacept, una K_A de 5x a 50x la K_A de abatacept, *etc.*

En aún otras realizaciones, una proteína CTLA4 de la divulgación se une a CD80 y/o CD86 con una tasa de K_D (k_{off}/k_{on}) que varía de aproximadamente 0,001x a aproximadamente 10x la K_D de abatacept, *por ejemplo* una K_D de 0,001x la K_D de abatacept, una K_D de 0,002x la K_D de abatacept, una K_D de 0,003x la K_D de abatacept, una K_D de 0,004x la K_D de abatacept, una K_D de 0,005x la K_D de abatacept, una K_D de 0,0075x la K_D de abatacept, una K_D de 0,01x la K_D de abatacept, una K_D de 0,025x la K_D de abatacept, una K_D de 0,05x la K_D de abatacept, una K_D de 0,075x la K_D de abatacept, una K_D de 0,1x la K_D de abatacept, una K_D de 0,2x la K_D de abatacept, una K_D de 0,3x la K_D de abatacept, una K_D de 0,4x la K_D de abatacept, una K_D de 0,5x la K_D de abatacept, una K_D de 0,75x la K_D de abatacept, una K_D de 1x la K_D de abatacept, una K_D de 1,5x la K_D de abatacept, una K_D de 2x la K_D de abatacept, una K_D de 3x la K_D de abatacept, una K_D de 4x la K_D de abatacept, una K_D de 5x la K_D de abatacept, una K_D de 6x la K_D de abatacept, una K_D de 7x la K_D de abatacept, una K_D de 8x la K_D de abatacept, una K_D de 9x la K_D de abatacept, una K_D de 10x la K_D de abatacept, o una K_D que varía entre un par cualquiera de los valores anteriores, *por ejemplo*, una K_D de 0,001x a 0,5x la K_D de abatacept, una K_D de 0,1x a 0,4x la K_D de abatacept, una K_D de 0,05, 1x a 1x la K_D de abatacept, *etc.*

En determinadas realizaciones, una proteína de CTLA4 de la divulgación se une a CD80 y/o CD86 e inhibe el crecimiento celular o la producción de IL2 a un valor de CI_{50} que varía de aproximadamente 0,001x a aproximadamente 10x de la CI_{50} de abatacept, *por ejemplo* una CI_{50} de 0,005 la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 0,01x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 0,05x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 0,1x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 0,2x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 0,3x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 0,4x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 0,5x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 0,6x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 0,7x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 0,8x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 0,9x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 1x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 1,5x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 2x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 3x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 4x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 5x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 6x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 7x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 8x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 9x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 10x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 100x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 500x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 1000x la CI_{50} de abatacept, o una CI_{50} que varía entre un par cualquiera de los valores anteriores, *por ejemplo*, a una CI_{50} de 0,005 a 0,2 la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 0,1 a 1,5x la CI_{50} de abatacept, a una CI_{50} de 0,2x a 2x la CI_{50} de abatacept, *etc.* En determinadas realizaciones, una sola sustitución en los bucles similares a CDR puede dar como resultado las diferencias anteriores en la CI_{50} en comparación con abatacept, donde la proteína de fusión CTLA4-Ig de la divulgación puede comprender tal sustitución y hasta 5 sustituciones adicionales, hasta 10 sustituciones adicionales, hasta 15 sustituciones adicionales o hasta 20 sustituciones adicionales en los bucles similares a CDR en comparación con abatacept.

6.8. Conjugados de Proteínas de CTLA4

Las proteínas de CTLA4 de la divulgación incluyen conjugados que se modifican, *por ejemplo*, por unión covalente de cualquier tipo de molécula a la proteína, de tal modo que la unión covalente no interfiere con la unión a CD80 o CD86.

En determinados aspectos, una proteína de CTLA4 de la divulgación puede conjugarse con una fracción efectora o una marca. La expresión "fracción efectora" tal como se usa en el presente documento, *por ejemplo*, incluye agentes antineoplásicos, fármacos, toxinas, proteínas biológicamente activas, *por ejemplo* enzimas, anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, polímeros de origen sintético o natural, ácidos nucleicos (*por ejemplo*, ADN o ARN), radionúclidos, particularmente yodo radiactivo, radioisótopos, metales quelados, nanopartículas y grupos indicadores tales como compuestos fluorescentes o compuestos que pueden detectarse por RMN o espectroscopía RSE.

En un ejemplo, las proteínas de CTLA4 pueden conjugarse con una fracción efectora, tal como un agente citotóxico, un radionúclido o una fracción de un fármaco para modificar una respuesta biológica dada. La fracción efectora puede ser una proteína un polipéptido, tal como, *por ejemplo* sin limitación, una toxina (tal como abrina, ricina A, exotoxina de *Pseudomonas*, o toxina diftérica), una molécula de señalización (tal como interferón α , interferón β ,

factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de plaquetas o activador de plasminógeno tisular), un inmunosupresor (tal como ciclosporina A, tacrolimus, Campath-1H o un glucocorticoide) o un agente anti-inflamatorio (tal como aspirina o naproxeno) o un modificador de la respuesta biológica tal como un anticuerpo, globulina, proteína o citocina anti-linfocitaria (*por ejemplo*, un anticuerpo anti-TNF α o un anticuerpo que afecta a la migración celular, tal como natalizumab).

En otro ejemplo las fracciones efectoras pueden ser citotoxinas o agentes citotóxicos. Los ejemplos de citotoxinas o agentes citotóxicos incluyen taxol, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etopósido, tenipósido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorrubicina, dihidroxi antracina diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-deshidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, y puromicina y análogos y homólogos las mismas.

Las fracciones efectoras también incluyen, pero sin limitación, antimetabolitos (*por ejemplo*, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracilo decarbazina), agentes alquilantes (*por ejemplo*, mecloretamina, tiotepa clorambucilo, melfalán, carmustina (BSNU) y lomustina (CCNU), ciclofosfamida, busulfán, dibromomanitol, estreptozotocina, mitomicina C5 y cis-diclorodiamina platino (II) (DDP) cisplatino), antraciclinas (*por ejemplo*, daunorrubicina (anteriormente daunomicina) y doxorubicina), antibióticos (*por ejemplo*, dactinomicina (anteriormente actinomicina), bleomicina, mitramicina, antramicina (AMC)), caliceamicinas o duocarmicinas), y agentes anti-mitóticos (*por ejemplo*, vincristina y vinblastina).

Otras fracciones efectoras pueden incluir radionúclidos tales como, pero sin limitación, ^{111}In y ^{90}Y , Lu^{177} , Bismuto 213 , Californio 252 , Iridio 192 y Tungsteno 187 /Renio 188 y fármacos tales como, pero sin limitación, alquilfosfocolinas, inhibidores de topoisomerasa I, taxoides y suramina.

Las técnicas para conjugar tales fracciones efectoras a proteínas son bien conocidas en la técnica (véase, *por ejemplo*, Hellstrom *et al.*, Controlled Drug Delivery, 2ª Ed., en las págs. 623-53 (Robinson *et al.*, eds., 1987)); Thorpe *et al.*, 1982, Immunol. Rev. 62:119-58 y Dubowchik *et al.*, 1999, Pharmacology and Therapeutics 83:67-123).

En determinados aspectos, una proteína de CTLA4 se conjuga con una toxina de molécula pequeña. En determinadas realizaciones ejemplares, una proteína de CTLA4 de la divulgación se conjuga con dolastatina o un análogo peptídico de dolastatina o derivado, *por ejemplo*, una auristatina (Patentes de EE.UU. n.º 5.635.483 y 5.780.588). La fracción de fármaco de dolastatina o auristatina puede unirse al anticuerpo a través de su extremo N (amino) terminal, extremo C (carboxilo) o internamente (documento WO 02/088172). Las realizaciones ejemplares de auristatina incluyen los restos de fármaco de monometilauristatina unidos al extremo N-terminal DE y DF, tal como se divulga en la patente de EE.UU. n.º 7.498.298, que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad (divulgando, *por ejemplo*, enlazadores y métodos para preparar compuestos de monometilvalina tales como MMAE y MMAF conjugados a enlazadores).

En otras realizaciones ejemplares, las toxinas de molécula pequeña incluyen pero sin limitación caliceamicina, maitansina (Patente de EE.UU. n.º 5.208.020), tricoloroteno, y CC1065. En una realización de la divulgación, la proteína de CTLA4 se conjuga con una o más moléculas de maitansina (*por ejemplo*, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moléculas de maitansina por molécula de proteína). La maitansina puede, *por ejemplo*, convertirse en May-SS-Me que puede reducirse a May-SH3 y reaccionar con una proteína (Chari *et al.*, 1992, Cancer Research 52: 127-131) para generar un conjugado de fusión maitansinoide-proteína o maitansinoide-Fc. Los análogos estructurales de caliceamicina que también pueden usarse, incluyen pero no están en Investigación 53:3336-3342; Lode *et al.*, 1998, Cancer Research 58:1272925 (-2928); patente de EE.UU. N.º 5.714.586; patente de EE.UU. N.º 5.712.374; patente de EE.UU. N.º 5.264.586; la patente de EE.UU. n.º 5.773.001).

En determinados aspectos, una proteína de CTLA4 de la divulgación puede unirse a un agente inmunosupresor. Tales agentes incluyen glucocorticoides, agentes citostáticos, anticuerpos, fármacos que actúan sobre las inmunofilinas, estatinas y otros agentes tales como interferones (*por ejemplo*, INF- α y INF- γ), opiáceos agentes de unión a TNF (*por ejemplo*, infliximab, etanercept, adalimumab, curcumina y catequinas), micofenolato, antagonistas del receptor de IL-1, y otros agentes de molécula pequeña (*por ejemplo*, fingolimod, miriocina). Los glucocorticoides ejemplares incluyen, pero sin limitación, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticoesterona, y aldosterona. Los agentes citostáticos ejemplares incluyen pero sin limitación ciclofosfamida, nitrosoureas, compuestos de platino, metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, análogos de pirimidina, inhibidores de la síntesis de proteínas, y antibióticos tales como dactinomicina, antraciclinas, mitomicina C, bleomicina y mitramicina. Los anticuerpos inmunosupresores ejemplares incluyen, pero sin limitación, anticuerpos anti-CD20, anticuerpos anti-receptor de IL2 (daclizumab, basiliximab), Campath-1H, anticuerpos anti- $\alpha_4\beta_1$ integrina, anticuerpos anti-IL-15, anticuerpos anti-receptor de IL-6, y anticuerpos anti-CD4 (muromonab). Los agentes ejemplares que actúan sobre las inmunofilinas incluyen, pero sin limitación ciclosporina, tacrolimus y sirolimus.

En determinadas realizaciones, las proteínas de CTLA4 de la presente divulgación pueden unirse a un agente anti-inflamatorio. Los agentes anti-inflamatorios ejemplares incluyen, pero sin limitación, anti-inflamatorios no esteroideos tales como ibuprofeno, aspirina, naproxeno, diflunisal, ketoprofeno, nabumetona, piroxicam, diclofenaco,

indometacina, sulindac, tolmentina, etodolac, ketorolac, oxaprozina y celecoxib, y glucocorticoides, que también tienen actividad inmunosupresora.

En un ejemplo de las proteínas de CTLA4 de la presente divulgación pueden unirse fracciones de polietilenglicol (PEG). En un ejemplo particular las fracciones de PEG pueden unirse a través de cualquier cadena lateral de aminoácido o grupo funcional terminal de aminoácido de la proteína, por ejemplo cualquier grupo amino, imino, tiol, hidroxilo o carboxilo libre. Tales aminoácidos pueden ser de origen natural en la proteína o pueden modificarse en la proteína usando métodos de ADN recombinante. Véase por ejemplo la patente de EE.UU. n.º 5.219.996. Pueden usarse múltiples sitios para unir dos o más moléculas de PEG. Las fracciones de PEG pueden unirse covalentemente a través de un grupo tiol de al menos un resto de cisteína localizado en la proteínas de CTLA4. Cuando se usa un grupo tiol como el punto de unión, pueden usarse fracciones efectoras activadas apropiadamente, por ejemplo derivados de tiol selectivos tales como derivados de maleimidas y cisteínas. Las proteínas de CTLA4 pueden unirse a PEG u otros polímeros sintéticos hidrófilos, tales como propilenglicol o polioxialquileño, usando técnicas bien conocidas en la materia, tales como las descritas en las Patentes de EE.UU. n.º 4.179.337, 4.301.144, 4.496.689, 4.640.835, 4.670.417, y 4.791.192, o a un polímero tal como alcohol polivinílico o polivinilpirrolidona (PVP).

La palabra "marca" cuando se usa en el presente documento se refiere a un compuesto o una composición detectable que puede conjugarse directamente o indirectamente a una proteína de CTLA4 de la divulgación. La marca en sí misma puede ser detectable (*por ejemplo*, marcas de radioisótopos o marcas fluorescentes) o, en el caso de una marca enzimática, pueden catalizar la alteración química del compuesto o composición de sustrato que es detectable. Las fracciones fluorescentes útiles incluyen, pero sin limitación, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, cloruro de 5-dimetilamino-1-naftalenosulfonilo, ficoeritrina y similares. Las marcas enzimáticas útiles incluyen, pero sin limitación, fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano picante, glucosa oxidasa y similares.

Los conjugados de proteínas de CTLA4 adicionales que son útiles, entre otras cosas, para fines diagnósticos, se describen en la Sección 5.7 más adelante.

6.9. Usos Diagnósticos de las proteínas de CTLA4

Las proteínas de CTLA4 de la divulgación, incluyendo las proteínas que se han modificado, *por ejemplo*, por biotinylación, peroxidasa de rábano picante o cualquier otra fracción detectable (incluyendo aquellas descritas en la Sección 5.6), pueden usarse ventajosamente para fines diagnósticos.

En particular, las proteínas de CTLA4 pueden usarse, por ejemplo, pero sin limitación, para unirse a CD80 y/o CD86 para el tipado leucocitario *in vitro* para definir las etapas de maduración de las células B, para detectar las enfermedades asociadas a células B, para el aislamiento de células positivas para CD80 y/o CD86, y para métodos diagnósticos *in vitro* e *in vivo*. (Véase, *por ejemplo*, Yokochi *et al.*, 1982, J. Immunol. 128(2):823-27.) Por ejemplo, las proteínas pueden usarse en inmunoensayos para medir cualitativamente y cuantitativamente los niveles de células positivas para CD80 y/o CD86 en muestras biológicas. Una guía general para realizar dichas técnicas diagnósticas se encuentra en, por ejemplo, Harlow *et al.*, Antibodies: A Laboratory Manual, Segunda Edición (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988) y Hampton R *et al.*, Serological Methods A Laboratory Manual, (APS Press, 1990).

En determinadas realizaciones, las proteínas de CTLA4 de la divulgación pueden usarse en ensayos para identificar otros agentes, *por ejemplo*, anticuerpos anti-CTLA4 o fragmentos de los mismos, que son capaces de regular las interacciones célula T/célula B. En particular, los ensayos identifican agentes que puedan inhibir la unión de una proteína de la divulgación a CD80 y/o CD86. Los ensayos útiles para la exploración de agentes que regulan las interacciones célula T/célula B son conocidos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, ensayos ELISA competitivos.

La presente divulgación además abarca proteínas de CTLA4 o fragmentos de las mismas conjugadas a un agente diagnóstico. Las proteínas pueden usarse para el diagnóstico, por ejemplo, para detectar la expresión de una diana de interés en células, tejidos, o suero específicos; o para supervisar el desarrollo o la progresión de una respuesta inmunológica como parte de un procedimiento de ensayo clínico para, *por ejemplo*, determinar la eficacia de un régimen de tratamiento dado. La detección puede facilitarse acoplando la proteína a una sustancia detectable. Los ejemplos de sustancias detectables incluyen diversas enzimas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes, materiales bioluminiscentes, materiales radiactivos, metales emisores de positrones usando diversas tomografías de emisión de positrones, e iones metálicos paramagnéticos no radiactivos. La sustancia detectable puede acoplarse o conjugarse bien directamente con la proteína (o fragmento de la misma) o indirectamente, a través de un intermediario (tal como, por ejemplo, un enlazador conocido en la técnica) usando técnicas conocidas en la materia. Los ejemplos de marcadores enzimáticos incluyen luciferasas (por ejemplo, luciferasa de luciérnaga y luciferasa bacteriana; la patente de EE.UU. N.º 4.737.456), luciferina, 2,3-dihidroftalazinadonas, malato deshidrogenasa, ureasa, peroxidasa tal como peroxidasa de rábano picante (HRPO), fosfatasa alcalina, β -galactosidasa, acetilcolinesterasa, glucoamilasa, lisozima, sacárido oxidasas (*por ejemplo*, glucosa oxidasa, galactosa oxidasa, y glucosa 6-fosfato deshidrogenasa), oxidasas heterocíclicas (tales

como uricasa y xantina oxidasa), lactoperoxidasa, microperoxidasa, y similares. Los ejemplos de complejos de grupo prostético adecuados incluyen estreptavidina/biotina y avidina/biotina; los ejemplos de materiales fluorescentes adecuados incluyen umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; un ejemplo de material luminiscente incluye luminol; los ejemplos de materiales bioluminiscentes incluyen luciferasa, luciferina, y acuorina, y los ejemplos de material radioactivo adecuado incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^{111}In o ^{99}Tc .

La divulgación proporciona la detección de la expresión de CD80 y/o CD86 que comprende poner en contacto una muestra biológica (*por ejemplo*, células, tejidos o fluidos corporales) usando una o más proteínas de CTLA4 de la divulgación (opcionalmente conjugado con una fracción detectable), y detectando si la muestra es positiva o no para células que expresan CD80 y/o CD86, o si en la muestra se ha alterado (*por ejemplo*, reducido o aumentado) los números de células que expresan CD80 y/o CD86 en comparación con una muestra control.

Las enfermedades que pueden diagnosticarse usando los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, las enfermedades descritas en el presente documento. En determinadas realizaciones, el fluido tisular o corporal es sangre periférica, leucocitos de sangre periférica, tejidos de biopsias tales como biopsias de mama o de ganglio linfático, y tejido.

6.10. Métodos Terapéuticos que Usan las Proteínas de CTLA4

6.10.1. Beneficios Clínicos

Las proteínas de CTLA4 de la divulgación interactúan con CD80 y/o CD86 o células presentadoras de antígeno y regulan la expresión de células T con células CD80/CD86 positivas. Por consiguiente, las proteínas de la divulgación son útiles para tratar afecciones patológicas que implican interacciones de células T desreguladas con células CD80/CD86 positivas, incluyendo células presentadoras de antígenos.

Tal como se describe anteriormente en la sección 5.1, en determinadas realizaciones, los polipéptidos variantes de CTLA4 de la divulgación tienen distintas afinidades de unión para CD80 y CD86. En otras realizaciones, los polipéptidos variantes de CTLA4 de la divulgación tienen afinidades de unión comparables tanto para CD80 como para CD86, CD80 y CD86 se unen a las proteínas de la superficie de las células T (por ejemplo, CD28 y CTLA4) y provocan distintos efectos biológicos. Por ejemplo, la unión de CD86 a CD28 sobre las células T vírgenes inicia las respuestas de células T. Por lo tanto, inhibiendo o reduciendo la unión de CD86 a CD28, por ejemplo, administrando un polipéptido variante de CTLA4 de la divulgación con afinidad de unión alta o neutra para CD86, se puede inhibir la iniciación de la respuesta de células T y conducir a la anergia de células T. Además, la unión a CD80 a CTLA4 finaliza la respuesta de células T. Por lo tanto, inhibiendo o reduciendo la unión de CD80 a CTLA4 sobre las células T, por ejemplo, administrando un polipéptido variante de CTLA4 de la divulgación para afinidad de unión alta o neutra para CD80, se puede bloquearse la finalización de las respuestas y prolongar las respuestas de células T.

Por consiguiente, los polipéptidos variantes de CTLA4 con alta afinidad de unión para CD80 y baja afinidad de unión para CD86, o polipéptidos variantes de los polipéptidos de CTLA4 con afinidad de unión neutra para CD80 y con baja afinidad de unión para CD86 puede ser útil para tratar afecciones que requieren la destrucción de células mediada por células T potenciada, tales como cáncer. Las proteínas variantes de CTLA4 con alta afinidad o afinidad de unión neutra para CD86 y baja afinidad para CD80, o proteínas variantes de CTLA4 con alta afinidad de unión tanto para CD80 como para CD86 pueden ser útiles para tratar afecciones que son el resultado de la destrucción de células mediada por células T potenciada, tales como las enfermedades autoinmunitarias, o el rechazo de trasplantes de tejidos, órganos o células.

En determinadas realizaciones, las proteínas de la divulgación son útiles para tratar neoplasias. Las proteínas de la divulgación son útiles en el tratamiento de tumores, incluyendo cánceres y tumores benignos. Los ejemplos de cáncer a tratar en el presente documento incluyen, pero sin limitación, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de vejiga y cáncer colorrectal. Ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen cáncer de células escamosas, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer microcítico de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, adenocarcinoma del pulmón, y carcinoma escamoso de pulmón), cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago (incluyendo cáncer gastrointestinal), cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer de cuello de útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o de útero, carcinoma de las glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático y diversos tipos de cáncer de cabeza y cuello, así como mieloma múltiple, linfoma de células B (incluyendo linfoma de bajo grado/folicular no Hodgkin (NHL); NHL linfocítico pequeño (LP); NHL de grado intermedio/folicular; NHL difuso de grado intermedio; NHL inmunoblástico de alto grado; NHL linfoblástico de alto grado; NHL microcítico no escindido de alto grado, enfermedad masiva de NHL; linfoma de células del manto, linfoma relacionado con SIDA, y Macroglobulinemia de Waldenstrom); leucemia linfocítica crónica (LLC); leucemia linfocítica aguda (LLA); tricoleucemia; leucemia mieloblástica crónica, y trastorno proliferativo post-trasplante (TPPT), así como proliferación vascular anormal asociada con facomatosis, edema (tal como el que está asociado con tumores cerebrales), síndrome de Meigs.

Más particularmente, los cánceres que son susceptibles de tratamiento con las proteínas de CTLA4 de la presente invención incluyen los que son positivos para CD80 y/o CD86. En algunas realizaciones, las proteínas variantes de CTLA4 de la divulgación, útiles para el tratamiento del cáncer tienen alta afinidad para CD80 y baja afinidad para CD86, las proteínas variantes de CTLA4 descritas en el presente documento son útiles para el tratamiento del

Los métodos de tratamiento de cáncer pueden incluir antes de la etapa de administrar al paciente una proteína de CTLA4 de la divulgación, una etapa de detección de CD80 y/o CD86 en células de cáncer. Dicha etapa de detección puede llevarse a cabo por cualquier método conocido en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, un ensayo inmunohistoquímico para medir los niveles de proteínas de CD80 y/o CD86 en células de cáncer. En determinadas realizaciones, los ensayos inmunohistoquímicos pueden realizarse usando unos anticuerpos anti-CD80 y/o anti-CD86 marcados.

En diversas realizaciones, las proteínas de la divulgación son útiles para tratar enfermedades autoinmunitarias. En algunas realizaciones, las proteínas de la divulgación son útiles para tratar pacientes con una enfermedad autoinmunitaria que no se han tratado anteriormente para la enfermedad. En otras realizaciones, las proteínas de la divulgación son útiles para tratar pacientes con una enfermedad autoinmunitaria que tenía una respuesta inadecuada al tratamiento con metotrexato, un fármaco modificado antirreumático, o un antagonista anti-TNF α . En diversas realizaciones, las proteínas de CTLA4 de la divulgación son útiles para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria seleccionada de artritis reumatoide juvenil y artritis juvenil idiopática. En algunas realizaciones, las proteínas de la divulgación son útiles para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria seleccionada de espondilitis anquilosante, escleroderma, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico.

Más particularmente, las proteínas de CTLA4 de la divulgación son útiles para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria se selecciona de encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA), leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, asma alérgica, rinitis alérgica, alopecia areata, amiloidosis, espondilitis anquilosante, nefritis anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípido (SAP), anemia aplásica autoinmunitaria, disautonomía autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, hiperlipidemia autoinmunitaria, inmunodeficiencia autoinmunitaria, enfermedad del oído interno autoinmunitaria (EOIA), miocarditis autoinmunitaria, pancreatitis autoinmunitaria, retinopatía autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria (PTA), enfermedades tiroideas autoinmunitarias, neuropatías axonales y neuronales, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, perfringoide ampular, cardiomiopatía, enfermedad de Castleman, celiaquía (no trópica), enfermedad de Chagas, afecciones autoinmunitarias asociadas con síndrome de fatiga crónica o fibromialgia, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), osteomielitis multifocal recurrente crónica (OMRC), síndrome de Churg-Strauss, perfringoide cicatricial/ perfringoide mucoso benigno, enfermedad de Crohn, síndrome de Cogan, enfermedad de la aglutinina fría, bloqueo cardíaco congénito, miocarditis de coxackie, enfermedad de CREST, crioglobulinemia mixta esencial, neuropatías desmielinizantes, dermatomiositis, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), lupus discoideo, síndrome de Dressler, endometriosis, fascitis eosinofílica, eritema nodosum, encefalomiелitis alérgica experimental, síndrome de Evans, alveolitis fibrotizante, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestacional, hipogammaglobulinemia, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), nefropatía de IgA, lipoproteínas inmuno-reguladoras, miositis de cuerpos de inclusión, diabetes insulino dependiente (tipo 1), cistitis intersticial, artritis juvenil, diabetes juvenil, síndrome de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, conjuntivitis leñosa, enfermedad de IgA lineal (EAL), lupus (LES), enfermedad de Lyme, Enfermedad de Meniere, poliangiitis microscópica, enfermedad del tejido conectivo mixta (EDCM), úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, esclerosis múltiple, miastenia grave, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica (véase Devic), neutropenia, perfringoide cicatricial ocular, neuritis óptica, reumatismo palindrómico, TPNAAS (Trastornos Pediátricos Neuropsiquiátricos Autoinmunitarios Asociados con *Streptococcus*, degeneración cerebelar paraneoplásica, hemoglobinuria nocturna paroxística (HNP), síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonage-Turner, pars planitis (uveítis periférica), perfringoide, neuropatía periférica, encefalomiелitis perivenenosa, anemia perniciosa, síndrome POEMS, poliarteritis nodosa, tipo I, II, y III síndromes poliglandulares autoinmunitarios, polimialgia reumática, polimiositis, síndrome post infarto de miocardio, síndrome post pericardiotomía, dermatitis por progesterona, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, artritis psoriásica, fibrosis pulmonar idiopática, pioderna gangrenosa, aplasia pura de glóbulos rojos, fenómeno de Raynaud, distrofia refleja simpática, síndrome de Reiter, policondritis remitente, síndrome de las piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleritis, escleroderma, síndrome de Sjögren, autoinmunidad espermática y testicular, síndrome de la persona rígida, endocarditis bacteriana subaguda (EBS), oftalmia simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de Células gigantes, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria (PTA), síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, colitis ulcerosa, enfermedad del tejido conectivo indiferenciado (EDCI), uveítis, vasculitis, dermatosis vesiculoampular, vitíligo, y granulomatosis de Wegener.

En determinadas realizaciones, las proteínas variantes de CTLA4 de la divulgación, útiles para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria tienen alta afinidad para CD86 y baja afinidad para CD80. También se describen proteínas variantes útiles para tratar una enfermedad autoinmunitaria que tiene afinidad neutra para CD86 y baja

afinidad para CD80. En otras realizaciones, las proteínas variantes de la divulgación tienen alta afinidad para CD80 y CD86.

En diversas realizaciones, las proteínas de CTLA4 de la divulgación son útiles para tratar el rechazo de trasplantes de injertos células, órganos, y tejidos, enfermedad del injerto contra hospedador y/o para inducir tolerancia a xenotrasplantes, *por ejemplo*, tolerancia a xenotrasplantes de islotes en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1. En algunas realizaciones, las proteínas variantes de la divulgación tienen alta afinidad para CD86 y baja afinidad para CD80. También se describen proteínas variantes de que tienen afinidad neutra para CD86 y baja afinidad para CD80. En aún otras realizaciones, las proteínas de CTLA4 de la divulgación tienen alta afinidad tanto para CD86 como para CD80.

En algunas realizaciones, las proteínas de la divulgación son útiles para tratar infecciones causadas por la proliferación que depende de la activación de células T. Dichos virus incluyen, pero sin limitación, virus HTLV-1, VIH-1 y VIH2.

Por consiguiente, en el presente documento se describen métodos para tratar cualquiera de las enfermedades anteriores en un paciente que lo necesite, que comprenden: administrar al paciente una proteína de CTLA4 de la divulgación. Opcionalmente, dicha administración se repite, *por ejemplo*, después de un día, dos días, tres días, cinco días, una semana, dos semanas, tres semanas, un mes, cinco semanas, seis semanas, siete semanas, ocho semanas, dos meses o tres meses. La administración repetida puede ser a la misma dosis o a una dosis distinta. La administración puede repetirse una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, siete veces, ocho veces, nueve veces, diez veces, o más. Por ejemplo, de acuerdo con regímenes de dosificación un paciente recibe una terapia de CTLA4 durante un periodo de tiempo prolongado, *por ejemplo*, 6 meses, 1 año o más. Los periodos de terapia de CTLA4 pueden alternarse con periodos sin terapia de CTLA4. La cantidad de proteína administrada al paciente puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz. Tal como se usa en el presente documento, una cantidad "terapéuticamente eficaz" de una proteína de CTLA4 puede administrarse como una sola dosis o a lo largo del curso de un régimen terapéutico, *por ejemplo*, a lo largo del curso de una semana, dos semanas, tres semanas, un mes, tres meses, seis meses, un año, o durante más tiempo. Los regímenes terapéuticos ejemplares se describen en la Sección 5.8.4 más adelante.

En determinados casos, la terapia de CTLA4 puede comenzar en o cerca de la aparición de la enfermedad, tal como de 1 día a 6 meses después de la aparición de la enfermedad. En algunos casos, la terapia de CTLA4 puede comenzar después de que la enfermedad haya progresado, tal como de 6 meses a 1 año, 2 años o 3 años o más después de la aparición de la enfermedad. En otros casos, la terapia de CTLA4 puede administrarse durante periodos de remisión de la enfermedad. En aún otros casos, la terapia de CTLA4 se administra durante periodos de enfermedad activa. El tiempo de administración de la terapia de CTLA4 dependerá de factores conocidos para el experto, tales como la naturaleza de la enfermedad y el papel de la ruta de co-estimulación de CD28-CD80/CD86 en la enfermedad que se trata.

De acuerdo con la presente divulgación, el tratamiento de una enfermedad abarca el tratamiento de los pacientes a los que ya se ha diagnosticado que tienen cualquier forma de la enfermedad en cualquier etapa o manifestación clínica; el retraso de la aparición o la evolución o agravamiento o deterioro de los síntomas o signos de la enfermedad; y/o prevención y/o reducción de la gravedad de la enfermedad.

Un "sujeto" o "paciente" al cual se le administran las proteínas de CTLA4 de la divulgación es preferentemente un mamífero tal como un no primate (por ejemplo, vaca, cerdo, caballo gato, perro, rata, *etc.*) o un primate (*por ejemplo*, mono o ser humano). El sujeto o paciente puede ser un ser humano. El ser humano puede ser un paciente adulto o un paciente pediátrico.

6.10.2. Composiciones Farmacéuticas y Vías de Administración

Las composiciones que comprenden una proteína de CTLA4 de la divulgación y, opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como los agentes terapéuticos combinados de la Sección 5.8.3 más adelante, se proporcionan en el presente documento. Las composiciones se dispensarán como una parte de una composición farmacéutica estéril que normalmente incluye un transportador farmacéuticamente aceptable. Esta composición puede estar en cualquier forma adecuada (dependiendo del método deseado de administración de esta a un paciente).

Las proteínas de CTLA4 de la divulgación pueden administrarse a un paciente por una variedad de vías tales como la vía oral, transdérmica, subcutánea, intranasal, intravenosa, intramuscular, intraocular, tópica, intratecal e intracerebroventricular. La vía de administración más adecuada para la administración en cualquier caso dado dependerá de la proteína particular, el sujeto, y la naturaleza y la gravedad de la enfermedad y la afección física del sujeto.

Para el tratamiento de las indicaciones descritas en el presente documento, la dosis eficaz de la proteína de CTLA4 de la divulgación puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 74 mg/kg por una sola administración

(*por ejemplo*, bolo), múltiples administraciones o administración continua, o para alcanzar una concentración en suero de 0,01-5000 mg/ml de concentración en suero por una sola administración (*por ejemplo*, bolo), múltiples administraciones o administración continua, o cualquier intervalo eficaz o valor dentro del mismo dependiendo de la afección que se trata, la vía de administración y la edad, peso y afección del sujeto. En determinadas realizaciones, *por ejemplo*, para el tratamiento de la artritis reumatoide, cada dosis puede variar de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal, *por ejemplo* de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal. La proteína de CTLA4 puede formularse como una solución acuosa y administrarse por infusión.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de una proteína de CTLA4 de la divulgación por dosis. Tal unidad puede contener *por ejemplo* pero sin limitación de 0,1 mg a 5 g, *por ejemplo* de 1 mg a 1 g, 100 mg a 500 mg, o 10 mg a 50 mg. Los transportadores farmacéuticamente aceptables para su uso en la divulgación pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo, *por ejemplo*, de la afección a tratar o la vía de administración.

Las formulaciones terapéuticas de las proteínas de CTLA4 de la divulgación pueden prepararse para el almacenamiento como formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas mezclando la proteína que tiene el grado deseado de pureza con transportadores, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables opcionales típicamente empleados en la técnica (los cuales se mencionan en el presente documento como "transportadores"), es decir, agentes tamponadores, agentes estabilizantes, conservantes, isotonzantes, detergentes no iónicos, antioxidantes, y otros aditivos misceláneos. Véase, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición (Osol, ed. 1980). Tales excipientes deben ser no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas.

Los agentes tamponadores ayudan a mantener el pH en el intervalo que se aproxima a las condiciones fisiológicas. Estos pueden estar presentes en una concentración que varía de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 50 mM. Los agentes tamponadores adecuados para su uso con la presente divulgación incluyen tanto ácidos orgánicos como inorgánicos y sales de los mismos tales como los tampones citrato (*por ejemplo*, mezcla de citrato monosódico-citrato disódico, mezcla de ácido cítrico-citrato trisódico, mezcla de ácido cítrico-citrato monosódico, etc.), tampones succinato (*por ejemplo*, mezcla de ácido succínico succinato monosódico, mezcla de ácido succínico-hidróxido sódico, mezcla de ácido succínico-succinato disódico, etc.), tampones tartrato (*por ejemplo*, mezcla de ácido tartárico-tartrato sódico, mezcla de ácido tartárico-tartrato potásico, mezcla de ácido tartárico-hidróxido sódico, etc.), tampones fumarato (*por ejemplo*, mezcla de ácido fumárico-fumarato monosódico, mezcla de ácido fumárico-fumarato disódico, mezcla de fumarato monosódico-fumarato disódico, etc.), tampones gluconato (*por ejemplo*, mezcla de ácido glucónico-gluconato sódico, mezcla de ácido glucónico-hidróxido sódico, mezcla de ácido glucónico-gluconato potásico, etc.), tampones oxalato (*por ejemplo*, mezcla de ácido oxálico-oxalato sódico, mezcla de ácido oxálico-hidróxido sódico, mezcla de ácido oxálico-oxalato potásico, etc.), tampones lactato (*por ejemplo*, mezcla de ácido láctico-lactato sódico, mezcla de ácido láctico-hidróxido sódico, mezcla de ácido láctico-lactato potásico, etc.) y tampones acetato (*por ejemplo*, mezcla de ácido acético-acetato sódico, mezcla de ácido acético-hidróxido sódico, etc.). Además, pueden usarse tampones fosfato, tampones histidina y sales de trimetilamina tales como Tris.

Pueden añadirse conservantes para retrasar el crecimiento microbiano, y pueden añadirse en cantidades que varían de un 0,2%-1% (p/v). Los conservantes adecuados para el uso de la presente divulgación incluyen fenol, alcohol bencílico, meta-cresol, metil parabeno, propil parabeno, cloruro de octadecildimetilbencil amonio, haluros de benzalconio (*por ejemplo*, cloruro, bromuro, y yoduro), cloruro de hexametonio y alquil parabenos tales como metil o propil parabeno, catecol, resorcinol, ciclohexanol, y 3-pentanol. Los isotonzantes a veces conocidos como "estabilizantes" pueden añadirse para asegurar la isotonicidad de composiciones líquidas de la presente divulgación e incluyen alcoholes de azúcar polihídricos, *por ejemplo* trihídricos o alcoholes de azúcares superiores, tales como glicerina, eritritol, arabitól, xilitol, sorbitol y manitol. Los estabilizantes se refieren a una categoría amplia de excipientes que pueden variar su función desde un agente de carga hasta un aditivo que solubiliza el agente terapéutico o ayuda a prevenir la desnaturalización o la adherencia a la pared del contenedor. Los estabilizantes típicos pueden ser alcoholes de azúcar polihídricos (enumerados anteriormente), aminoácidos tales como arginina, lisina, glicina, glutamina, asparagina, histidina, alanina, ornitina, L-leucina, 2-fenilalanina, ácido glutámico, treonina, etc., azúcares orgánicos o alcoholes de azúcares, tal como lactosa, trehalosa, estaquiosa, manitol, sorbitol, xilitol, ribitol, mioinisol, galactitol, glicerol y similares, incluyendo ciclitales tales como inositol; polietilenglicol; polímeros de aminoácidos, agentes reductores que contienen azufre, tales como urea, glutatión, ácido tióctico, triglicolato sódico, tioglicerol, α -monotioglicerol y tiosulfato sódico; polipéptidos de bajo peso molecular (*por ejemplo*, péptidos de 10 restos o menos); proteínas tales como seroalbúmina humana, albúmina de suero bovino, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, tales como monosacáridos de polivinilpirrolidona, tales como la xilosa, manosa, fructosa, glucosa, disacáridos como lactosa, maltosa, sacarosa y trisacáridos tales como rafinosa; y polisacáridos tales como dextrano. Los estabilizantes pueden estar presentes en el intervalo de 0,1 a 10.000 pesos por parte en peso de la proteína activa.

Los tensioactivos o detergentes no iónicos (también conocidos como "agentes humectantes") pueden añadirse para ayudar a solubilizar el agente terapéutico así como para proteger la proteína terapéutica contra la agregación inducida por agitación, lo que también permite que la formulación se exponga a estrés de cizalladura de superficie

sin causar la desnaturalización de las proteínas. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen polisorbatos (20, 80, etc.), polioxámeros (184, 188 etc.), Polioles plurónicos, monoéteres de polioxietilensorbitán (TWEEN®-20, TWEEN®-80, etc.). Los tensioactivos no iónicos pueden estar presentes en un intervalo de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 1,0 mg/ml, por ejemplo aproximadamente 0,07 mg/ml a aproximadamente 0,2 mg/ml.

Los excipientes misceláneos adicionales incluyen agentes de carga (*por ejemplo*, almidón, agentes quelantes (*por ejemplo*, EDTA), anti-oxidantes (*por ejemplo*, ácido ascórbico, metionina, vitamina E), y co-disolventes.

La formulación del presente documento también puede contener un agente terapéutico combinado además de la proteína de CTLA4 de la divulgación. Los ejemplos de agentes terapéuticos combinados adecuados se proporcionan en la Sección 5.8.3 más adelante.

Las pautas de dosificación para la administración por infusión pueden variar de una vez cada seis meses hasta una vez al día dependiendo de una serie de factores clínicos, incluyendo el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad y la sensibilidad del paciente a la proteína de CLTA4.

La dosificación de una proteínas de CTLA4 de la divulgación a administrar variará de acuerdo con el anticuerpo particular, el tipo de enfermedad, el sujeto y la gravedad de la enfermedad, la afección física del sujeto, el régimen terapéutico (*por ejemplo*, si se usa un agente terapéutico combinado), y la vía de administración seleccionada; la dosificación apropiada puede determinarse fácilmente por una persona experta en la materia.

Se reconocerá por un experto en la materia que la cantidad óptima y el espaciado de las dosificaciones individuales de una proteínas de CTLA4 de la divulgación se determinará por la naturaleza y el grado de la afección a tratar, la forma, la vía y el sitio de administración, y la edad y la afección del sujeto particular que se trata, y que un médico determinará finalmente las dosificaciones apropiadas a usar. La dosificación puede repetirse tan a menudo como sea apropiado. Si se desarrollan efectos secundarios, la cantidad y/o frecuencia de la dosificación pueden alterarse o reducirse, de acuerdo con la práctica clínica normal.

6.10.3. Terapia de combinación

Más adelante se describen métodos combinatorios en los que pueden utilizarse las proteínas de CTLA4 de la divulgación. Los métodos combinatorios implican la administración de al menos dos agentes a un paciente, el primero de los cuales es una proteína de CTLA4 de la divulgación, y el segundo de los cuales es un agente terapéutico combinado. La proteína de CTLA4 y el agente terapéutico combinado pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado.

Los métodos de terapia combinatoria pueden dar como resultado un efecto mayor que el aditivo, proporcionando beneficios terapéuticos donde ni la proteína de CTLA4 ni el agente terapéutico combinado se administran en una cantidad que es terapéuticamente eficaz por sí sola.

En los métodos descritos en el presente documento, la proteína de CTLA4 de la divulgación y el agente terapéutico combinado pueden administrarse concurrentemente, bien simultáneamente o sucesivamente. Tal como se usa en el presente documento, se dice que la proteína de CTLA4 de la divulgación y el agente terapéutico combinado se administran sucesivamente si estos se administran al paciente en el mismo día, *por ejemplo* durante la misma visita al paciente. La administración sucesiva puede ocurrir con una separación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 horas. Por el contrario, se dice que el anticuerpo de CTLA4 de la divulgación y el agente terapéutico combinado se administran por separado si estos se administran al paciente en días distintos, *por ejemplo*, la proteína de CTLA4 de la divulgación y el agente terapéutico combinado pueden administrarse en intervalos de 1 día, 2 días o 3 días, una semana, dos semanas o mensuales. En los métodos descritos en el presente documento, la administración de la proteína de CTLA4 de la divulgación puede preceder o seguir la administración del agente terapéutico combinado.

Como un ejemplo no limitante, la proteína de CTLA4 de la divulgación y el agente terapéutico pueden administrarse concurrentemente durante un periodo de tiempo, seguido de un segundo periodo de tiempo en el que se alterna la administración de la proteína de CTLA4 de la divulgación y el agente terapéutico combinado.

Debido a los efectos potencialmente sinérgicos de administrar una proteína de CTLA4 de la divulgación y un agente terapéutico combinado, tales agentes pueden administrarse en cantidades que, si uno o ambos de los agentes se administra solos, no es/son terapéuticamente eficaces.

El agente terapéutico combinado puede ser un agente quimioterapéutico, un agente anti-reumático, un agente anti-inflamatorio, un agente radioterapéutico, un agente inmunosupresor o un fármaco citotóxico.

Los fármacos anti-reumáticos para su uso en las terapias de combinación descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, anakinra, auranofina, azatioprina, cloroquina, D-penicilamina, tiomalato sódico de oro, hidroxiclороquina, Miocrisina, sulfasalazina metotrexato, ciclofosfamida, leflunomida y minociclina.

En determinados casos, el fármaco anti-reumático es un antagonista de TNF- α incluyendo, pero sin limitación, agentes tales como infliximab (REMICADE®; Centocor) o un derivado, análogo o fragmento de unión antigénica del mismo, adalimumab (HUMI-RA®; Abbott) o un derivado, análogo o fragmento de unión antigénica del mismo, golimumab (SIMPONI™; Centocor), o un derivado, análogo o fragmento de unión antigénica del mismo, certolizumab pegol (CIMZIA®, UCB) o un derivado, análogo o fragmento de unión antigénica del mismo, etanercept (ENBREL®, Amgen) o un fragmento, un derivado o análogo del mismo, IL-10, talidomida, derivados de xantina tales como pentoxifilina, y Bupropión (WELLBUTRIN®, GlaxoSmithKline).

Para el tratamiento de cáncer, puede usarse una vacuna de cáncer en combinación con una proteína CTLA4 de la divulgación. Las vacunas de cáncer adecuadas incluyen las que se dirigen a virus causantes de cáncer, tales como la vacuna de la hepatitis B para cáncer de hígado y la vacuna del virus del papiloma humano para el cáncer de cuello de útero (Gardasil® y Cervarix®). Otras vacunas del cáncer que puede usarse en la combinación con los métodos de la divulgación incluyen, pero sin limitación, Provenge® (Dendreon, Seattle WA) y GVAX® para cáncer de próstata, OncoVex^{GM-CSF} para melanoma (BioVex, Woburn MA), Lucanix™ para el cáncer de pulmón no microcítico, Stimuvax® para cáncer de mama, y Oncophage® para cáncer de riñón (Antigenics, Lexington MA). En determinados casos, se administra una vacuna de cáncer antes de la administración de un polipéptido de CTLA4 de la divulgación.

Para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunitarias o rechazo a trasplantes, puede usarse un agente anti-inflamatorio con una proteína CTLA4 de la divulgación. Los agentes anti-inflamatorios adecuados para su uso en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, ibuprofeno, aspirina, naproxeno, diflunisal, ketoprofeno, nabumetona, piroxicam, diclofenaco, indometacina, sulindac, tolmentina, etodolac, ketorolac, oxaprozina, celecoxib, acetaminofeno difenhidramina, meperidina, dexametasona, pentasa, mesalazina, asacol, fosfato de codeína, benorilato y fembufen.

Para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias o el rechazo a trasplantes, puede usarse un inmunosupresor en combinación con las proteínas de CTLA4 de la divulgación. Los inmunosupresores para su uso en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticoesterona, aldosterona, ciclofosfamida, nitrosoureas, compuestos de platino, metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, análogos de pirimidina, inhibidores de la síntesis de proteínas, dactinomicina, antraciclinas, mitomicina C, bleomicina, mitramicina, rapamicina, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, ácido micofenólico, mizoribina, 15-desoxispergualina, micofenolato de mofetilo (MMF), globulina anti-timocito, un anticuerpo anti-CD20 o derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-receptor de IL2 (daclizumab, basiliximab) o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, Campath-1H, un anticuerpo anti- $\alpha_4\beta_1$ integrina o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-IL-15 o derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-receptor IL-16 o derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-CD3 (muromonab) o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-MHC, o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-CD2, o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-CD4, o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-CD11a/CD18, o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-CD7, o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-CD27, o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-CD80 y/o anti-CD86 (*por ejemplo*, ATCC HB-253, ATCC CRL-2223, ATCC CRL-2226, ATCC HB-301, ATCC HB-11341, etc), o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-CD40 (*por ejemplo*, ATCC HB-9110), o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-CD45, o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-CD58, o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-CD 163, o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-ICOS, o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-CD 150, o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-OX40, o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, un anticuerpo anti-4-1BB, o un derivado, un análogo o un fragmento de unión antigénica del mismo, y antagonistas de adhesión de bajo peso molecular tales como antagonistas de LFA-1, antagonistas de selectina y antagonistas de VLA-4.

Otros compuestos inmunomoduladores para su uso en las terapias de combinación descritas en el presente documento, pero sin limitación, gp39 soluble (también conocido como ligando CD40 (CD40L), CD154, T-BAM, TRAP), CD29 soluble, CD40 soluble, CD80 soluble (*por ejemplo*, ATCC 68627), CD86 soluble, CD28 soluble (*por ejemplo*, 68628), CD56 soluble, Thy-1 soluble, CD3 soluble, TCR soluble, VLA-4 soluble, VCAM-1 soluble, LECAM-1 soluble, ELAM-1 soluble, CD44 soluble, anticuerpos reactivos con gp39 (*por ejemplo*, ATCC HB-10916, ATCC HB-12055 y ATCC HB-12056), anticuerpos reactivos con CD28 (*por ejemplo*, ATCC HB-11944 o mAb 9.3 tal como se describe por Martin *et al.* (J. Clin. Immun. 4(1): 18-22, 1980), anticuerpos reactivos con LFA-1 (*por ejemplo*, ATCC HB-9579 y ATCC TIB-213), anticuerpos reactivos con LFA-2, anticuerpos reactivos con IL-12, anticuerpos reactivos con IFN- γ , anticuerpos reactivos con CD48, anticuerpos reactivos con cualquier ICAM (*por ejemplo*, ICAM-1 (ATCC

CRL-2252), ICAM-2 e ICAM-3), anticuerpos reactivos con CTLA4 (*por ejemplo*, ATCC HB-304), anticuerpos reactivos con Thy-1, anticuerpos reactivos con CD56, anticuerpos reactivos con CD29, anticuerpos reactivos con TCR, anticuerpos reactivos con VLA-4, anticuerpos reactivos con VCAM-1, anticuerpos reactivos con LECAM-1, anticuerpos reactivos con ELAM-1, anticuerpos reactivos con CD44.

Para el tratamiento de los cánceres, pueden usarse agentes quimioterapéuticos adecuados en combinación con las proteínas de CTLA5 de la divulgación. Los agentes quimioterapéuticos incluyen, pero sin limitación, moléculas radiactivas, toxinas, también mencionadas como citotoxinas y agentes citotóxicos, lo que incluye cualquier agente que sea perjudicial para la viabilidad de las células, agentes, y liposomas u otras vesículas que contienen compuestos quimioterapéuticos. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen pero sin limitación 1-dehidrotestosterona, 5-fluorouracilo decarbazina, 6-mercaptapurina, 6-tioguanina, actinomicina D, adriamicina, aldesleucina, un anticuerpo anti anti- $\alpha 5\beta 1$ integrina, agentes alquilantes, alpurinol sódico, altretamina, amifostina, anastrozol, antramicina (AMC)), agentes antimetabólicos, y cis-diclorodiamina platino (II) (DDP) cisplatino), di-amino dicloroplatino, antraciclina, antibióticos, antimetabolitos, asparaginasa, BCG vivo (intravesical), fosfato sódico de betametasona y acetato de betametasona, bicalutamida, sulfato de bleomicina, busulfán, leucovorina cálcica, caliceamicina, capecitabina, carboplatino, lomustina (CCNU), carmustina (BSNU), clorambucilo, Cisplatino Cladribina, Colchicina, estrógenos conjugados, Ciclofosfamida, Ciclofosfamida, Citarabina, Citarabina, citocalasina B, Citoxano, Dacarbazina dactinomicina, dactinomicina (anteriormente actinomicina), daunorrubicina HCl, citrato de daunorrubicina, denileucina difitox, Dexrazoxano, Dibromomanitol, dihidroxi antracina diona, Docetaxel, mesilato de dolasetrón, Doxorubicina HCl, dronabinol, L-asparaginasa de *E. coli*, eoloxicimab, emetina, epoetina- α , L-asparaginasa de Erwinia, estrógenos esterificados, estradiol, fosfato sódico de estramustina, bromuro de etidio, etilina estradiol, etidronato, factor etopósido citrororio, fosfato de etopósido filgrastim, floxuridina, fluconazol, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, flutamida, ácido folínico, gemcitabina HCl, glucocorticoides, acetato de goserelina, gramicidina D, granisetron HCl, hidroxurea, idarubicina HCl, ifosfamida, interferón α -2b, irinotecán HCl, letrozol, leucovorina cálcica, acetato de leuprolide, levamisol HCl, lidocaína, lomustina, maitansinoide, mecloretamina HCl, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, mefalán HCl, mercaptopurina, mesna, metotrexato, metiltestosterona, mitramicina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, acetato de octreótido, ondansetrón HCl, paclitaxel, pavidronato disódico, pentostatina, pilocarpina HCl, plimicina, poliferprosán 20 con implante de carmustina, porfímero sódico, procaína, procarbazona HCl, propranolol, rituximab, sargramostim, estreptozotocina, tamoxifeno, taxol, tenipósido, tenipósido, testolactona, tetracaína, tiotepa clorambucilo, tioguanina, tiotepa, topotecán HCl, citrato de toremifeno, tretinoína, valrubicina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina y trartrato de vinorelvina.

Algunas veces, para el tratamiento de cánceres puede ser beneficioso administrar también uno a o más citocinas al paciente. En un caso preferente, la proteína de CTLA4 se co-administra junto con un agente inhibidor del crecimiento. Las dosificaciones adecuadas para el agente inhibidor del crecimiento son aquellas que se usan actualmente y pueden disminuir debido a la acción combinada (sinergia) del agente inhibidor del crecimiento y la proteína de CTLA4.

6.10.4. Regímenes Terapéuticos

En el presente documento se describen los regímenes terapéuticos que implican la administración de las proteínas de fusión de CTLA4-Ig de la divulgación. El régimen terapéutico variará dependiendo de la edad del paciente, el peso y la afección patológica. El régimen terapéutico puede continuar de 2 semanas a indefinidamente. En casos específicos, el régimen terapéutico continua de 2 semanas a 6 meses, de 3 meses a 5 años, de 6 meses a 1 o 2 años, de 8 meses a 18 meses o similares. El régimen terapéutico puede ser un régimen de dosis no variable o un régimen de dosis variable múltiple.

Para los regímenes de dosificación que se describen más adelante, las proteínas de fusión de CTLA4-Ig pueden administrarse como una solución estéril libre de conservantes para infusión intravenosa.

Para el tratamiento de artritis reumatoide en adultos que pesan menos de 60 kg, la proteína de fusión de CTLA4-Ig de la divulgación se administra por vía intravenosa a una dosis inicial de 50 mg a 750 mg. En realizaciones específicas, la dosis inicial es 100-600 mg, 250-500 mg, 300-550 mg, 350-500 mg, 50-250 mg, o 400-600 mg. Después de la dosis inicial, se administra por vía intravenosa una proteína de fusión de CTLA4-Ig de la divulgación por vía intravenosa a las 2 semanas y las 4 semanas después de la primera infusión y cada 4 semanas de ahí en adelante a una dosis de 50-750 mg, tal como 100-600 mg, tal como 250-500 mg, tal como 300-550 mg, tal como 50-250 mg o a una dosis de 400-600 mg.

Para el tratamiento de artritis reumatoide en adultos que pesan entre 60 kg y 100 kg, la proteína de fusión de CTLA4-Ig de la divulgación se administra por vía intravenosa a una dosis inicial de 75 mg a 1000 mg. En realizaciones específicas, la dosis inicial es 100-850 mg, 250-800 mg, 300-750 mg, 400-700 mg, 75-500 mg, 500-1000 mg o 600-800 mg. Después de la dosis inicial, se administra por vía intravenosa una proteína de fusión de CTLA4-Ig de la divulgación por vía intravenosa a las 2 semanas y las 4 semanas después de la primera infusión y cada 4 semanas de ahí en adelante a una dosis de 75-900 mg, tal como 100-850 mg, tal como 250-800 mg, tal como 300-750 mg, tal como 400-700 mg, tal como 75-500 mg, tal como 500-1000 mg o tal como de 600-800 mg.

Para el tratamiento de artritis reumatoide en adultos que pesan más de 100 kg, la proteína de fusión de CTLA4-Ig de la divulgación se administra por vía intravenosa a una dosis inicial de 100 mg a 1500 mg. En realizaciones específicas, la dosis inicial es 250-1250 mg, 500-1100 mg, 750-1000 mg, 100-800 mg, 250-900 mg o 700-1200 mg. Después de la dosis inicial, se administra por vía intravenosa una proteína de fusión de CTLA4-Ig de la divulgación por vía intravenosa a las 2 semanas y las 4 semanas después de la primera infusión y cada 4 semanas de ahí en adelante a una dosis de 100 mg a 1500 mg, tal como 250-1250 mg, tal como 500-1100 mg, tal como 750-1000 mg, tal como 100-800 mg, tal como 250-900 mg o tal como de 700-1200 mg.

Para el tratamiento de artritis juvenil idiopática en pacientes entre las edades de 6 a 17 que pesan menos de 75 kg, una proteína de fusión de CTLA4-Ig de la divulgación se administra por vía intravenosa a una dosis inicial de 0,1 a 15 mg/kg. En realizaciones específicas, la dosis inicial es 0,2-12,5 mg/kg, 0,5-12 mg/kg, 1-10,5 mg/kg, 2-10 mg/kg, 3-9 mg/kg, o 4-8,5 mg/kg. Después de la dosis inicial, se administra por vía intravenosa una proteína de fusión de CTLA4-Ig de la divulgación por vía intravenosa a las 2 semanas y las 4 semanas después de la primera infusión y cada 4 semanas de ahí en adelante a una dosis de 0,1 a 15 mg/kg, tal como 0,2-12,5 mg/kg, 0,5-12 mg/kg, 1-10,5 mg/kg, 2-10 mg/kg, 3-9 mg/kg, o 4-8,5 mg/kg.

Para el tratamiento de artritis juvenil idiopática en pacientes entre las edades de 6 a 17 que pesan más de 75 kg, una proteína de fusión de CTLA4-Ig de la divulgación se administra por vía intravenosa a una dosis inicial de 75 mg a 1000 mg. En realizaciones específicas, la dosis inicial es 100-850 mg, 250-800 mg, 300-750 mg, 400-700 mg, 75-500 mg, 500-1000 mg o 600-800 mg. Después de la dosis inicial, se administra por vía intravenosa una proteína de fusión de CTLA4-Ig de la divulgación por vía intravenosa a las 2 semanas y las 4 semanas después de la primera infusión y cada 4 semanas de ahí en adelante a una dosis de 75-900 mg, tal como 100-850 mg, tal como 250-800 mg, tal como 300-750 mg, tal como 400-700 mg, tal como 75-500 mg, tal como 500-1000 mg o tal como de 600-800 mg. En estas realizaciones, la dosis máxima no debe exceder 1000 mg.

En determinados casos, las proteínas de fusión de CTLA4-Ig de la divulgación se usan para tratar a los pacientes con artritis reumatoide que tenían una respuesta inadecuada a la terapia con metotrexato o la terapia con un agente anti-TNF α (por ejemplo, etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), certolizumab pegol (Cimzia®), o sTNFR-IgG (Ienercept)).

6.10.5. Kits Diagnósticos y Farmacéuticos

La presente divulgación abarca kits farmacéuticos que contienen las proteínas de CTLA4 (incluyendo conjugados de proteínas de CTLA4) de la divulgación. El kit farmacéutico es un envase que comprende la proteína de CTLA4 de la divulgación (por ejemplo, bien en forma liofilizada o como una solución acuosa) y uno o más de los siguientes:

- Un agente terapéutico combinado, por ejemplo tal como se describe en la Sección 5.6.3 anterior;
- Un dispositivo para administrar la proteína de CTLA4, por ejemplo un bolígrafo, aguja y/o jeringuilla; y
- Agua o tampón de uso farmacéutico para resuspender el anticuerpo si la proteína está en una forma liofilizada.

En determinados aspectos, cada dosis unitaria de la proteína de CTLA4 se envasa por separado, y un kit puede contener una o más dosis unitarias (por ejemplo, dos dosis unitarias, tres dosis unitarias, cuatro dosis unitarias, cinco dosis unitarias, ocho dosis unitarias, diez dosis unitarias, o más). En una realización específica, una o más de las dosis unitarias se alojan individualmente en una jeringuilla o un bolígrafo.

Los kits diagnósticos que contienen las proteínas de CTLA4 (incluyendo conjugados proteicos) de la divulgación también se engloban en el presente documento. El kit diagnóstico un envase que comprende la proteínas de CTLA4 de la divulgación (por ejemplo, bien en forma liofilizada o como una solución acuosa) y uno o más reactivos útiles para realizar un ensayo diagnóstico. Cuando la proteína de CTLA4 está marcada con una enzima, el kit puede incluir sustratos y cofactores que requiere la enzima (por ejemplo, un precursor de sustrato que proporciona el cromóforo o fluoróforo detectable). Además, pueden incluirse otros aditivos, tales como estabilizantes, tampones (por ejemplo, un tampón de bloqueo o tampón de lisis), y similares. En determinadas realizaciones, la proteína de CTLA4 incluida en un kit diagnóstico está inmovilizada sobre una superficie sólida, o incluye una superficie sólida (por ejemplo, un portaobjetos) sobre la que puede inmovilizarse la proteína en el kit. Pueden variar ampliamente las cantidades relativas de los diversos reactivos para proporcionar concentraciones en solución de los reactivos que optimicen sustancialmente la sensibilidad del ensayo. En una realización específica, la proteína y uno o más de los reactivos pueden proporcionarse (individualmente o en combinación) como polvos secos, normalmente liofilizados, que incluyen excipientes que en disolución proporcionarán una solución de reactivo que tiene la concentración adecuada.

7. Ejemplo 1: Identificación de variantes de CTLA4-Ig con afinidad para CD80 y CD86

7.1. Materiales y Métodos

7.1.1. Producción de las proteínas de CD80 y CD86

Las proteínas de CD80 y CD86 se expresaron como proteínas de fusión monoméricas secretadas. El dominio extracelular bien de CD80 o de CD86 se fusionó con una región constante lambda humana que contiene una mutación de Cys a Ser para romper el enlace disulfuro intermolecular (Akamatsu *et al.*, 2007, J. Immunol. Methods 327(140): La proteína de fusión CD80-Cλ o CD86-Cλ se expresó transitoriamente en el sobrenadante de cultivo de células 293T. Los niveles de producción de estas proteínas de fusión se estimaron por ELISA, usando un anticuerpo de cabra anti-cadena ligera lambda humana (Biosource, Camarillo, CA) para la captura y anticuerpo anti-cadena lambda humana de cabra conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) (Southern Biotech, Birmingham, AL) para la detección.

7.1.2. Unión de las variantes de CTLA4-Ig a CD80 y CD86

CD80 o CD86 fusionados con una marca Cλ-HA se unieron a esferas aceptoras AlphaLISA® con jugadas con anticuerpo anti-Cλ humana de cabra y el abatacept biotinilado se unió a esferas donantes recubiertas de estreptavidina AlphaScreen® (Perkin Elmer, Waltham, MA). El abatacept estaba biotinilado con Sulfo-NHS-Biotina usando métodos convencionales y se dializó con PBS. La conjugación de esferas aceptoras AlphaLISA® se realizó siguiendo las instrucciones del fabricante ("AlphaLISA® Assay Development Guide", Perkin Elmer). Se realizó el ensayo de unión en una AlphaPlate de 384 pocillos (PerkinElmer) en tampón de ensayo (BSA al 1%, Tween20 al 0,01% en PBS (pH 7,1)). Cada pocillo contenía abatacept 0,5 nM biotinilado, proteína variante de CTLA4-Ig sin marcar en diluciones seriadas 1:4 comenzando desde 40 nM, 0,078 µg/ml de CD80, y 5 µg/ml de esferas aceptoras conjugadas con anti-Cλ humano de cabra. La placa se incubó en la oscuridad durante 1 h a temperatura ambiente. Las esferas donantes de estreptavidina se añadieron posteriormente a cada pocillo a 5 µg/ml. La placa se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante unos 30 min adicionales, después de lo cual se leyó en un lector EnVision (Perkin Elmer). Los datos se ajustaron usando regresión no lineal con el programa informático GRAPHPAD PRISM (GraphPad, San Diego). Para los ensayos de unión con CD86, se incubaron abatacept biotinilado 8 nM, proteína variante de CTLA4-Ig sin marcar en diluciones seriadas 1:4 comenzando desde 100 nM, 0,1 µg/ml de CD86 y 10 µg/ml de esferas aceptoras conjugadas con anti-Cλ humana se incubaron en la AlphaPlate tal como se describe anteriormente, seguido de la adición de 10 µg/ml de esferas donantes de estreptavidina.

7.1.3. Producción de Líneas Celulares que Expresan CD80 o CD86 en la Superficie Celular

Los genes que codifican el CD80 y CD86 humano de longitud completa se subclonaron en vectores de expresión de mamíferos apropiados. Cada plásmido que contenía el ADNc de CD80 o CD86 se transfectó en las células CHO-K1 (ATCC) por Lipofectamina 2000 (Invitrogen) y se seleccionó para la transfección estable en medio F12K (DMEM al 45%, F12K al 45%, FBS al 10%) que contenía 0,5 mg/ml de G418. El 1% de los clones individuales con la expresión más alta de CD80 o CD86 en la superficie celular se separaron por FACS y se cultivaron para establecer líneas celulares. Se confirmó que los niveles de expresión de dos líneas celulares eran aproximadamente equivalentes entre sí.

7.1.4. Potencia de las Variantes de CTLA4-Ig en la Inhibición de la Producción de IL-2 de Células T de Jurkat

Se incubaron células de Jurkat ($3,0 \times 10^5$ /pocillo) y CHO-K1 que expresaban de un modo estable CD80 o CD86 ($1,0 \times 10^4$ /pocillo) en presencia de 10 µg/ml de PHA-P con cantidades tituladas de abatacept o proteínas de CTLA4 de la divulgación. Después de 24 horas, se ensayaron los sobrenadantes usando un kit de AlphaLISA® para IL-2 Humana para medir la cantidad de IL-2 secretada.

7.2. Resultados

Se confirmaron un total de 27 variantes de alta afinidad y 4 variantes de afinidad neutra con respecto a la unión bien a CD80 o CD86 por AlphaLISA®. La variante de CTLA4-Ig que tiene la mutación K28H mostró la afinidad más alta entre las 19 variantes de alta afinidad de CTLA4-Ig para CD80, con una afinidad de unión que fue 11,9 veces mayor que la afinidad de unión del CTLA4-Ig de tipo silvestre para CD80 (Figura 2A). La variante de CTLA4-Ig que tiene la mutación A29H mostró la afinidad más alta entre las 18 variantes de alta afinidad de CTLA4-Ig para CD86, con una afinidad de unión que fue 14,2 veces mayor que la afinidad de unión del CTLA4-Ig de tipo silvestre para CD86 (Figura 2A).

Las mutaciones A29Y y L104E son las que están incorporadas en belatacept (LEA29, Bristol-Myers Squibb) y se re-identificaron como variantes de alta afinidad en el presente análisis (Figura 3). Belatacept mostró una mejora de 22-veces y 32-veces sobre el CTLA4-Ig de tipo silvestre en la unión a CD80 y CD86, respectivamente, en el ensayo AlphaLISA® (no se muestran los datos).

En un ensayo típico de 24 horas sin agente bloqueante, se produjeron 2,1-3,5 ng/ml de IL-2 en el sobrenadante de las células T de Jurkat estimuladas con PMA y las células CHO-K1 que expresaban de modo estable CD80 o CD86. En presencia de agentes bloqueantes tales como las proteínas de CTLA4-Ig o anticuerpos anti-CD80 o anti-CD86, la producción de IL-2 se inhibió a través del bloqueo de la señal coestimuladora. No se produjo IL-2 por las células de Jurkat en ausencia de PHA-P o CHO-K1 negativas para la expresión de CD80 o CD86. De manera similar, no se detectó IL-2 en el sobrenadante de cultivo de las CHO-K1 cultivadas en ausencia de células de Jurkat (Figura 4A).

Se descubrió que las curvas de inhibición de la CTLA4-Ig de tipo silvestre y abatacept se solapaban sustancialmente cuando las células T de Jurkat se estimularon con PMA y células CHO-K1 que expresaban bien CD80 o CD86 (Figura 4B). Este resultado indica que el CTLA4-Ig de tipo silvestres y el abatacept inhiben la producción de IL-2 por las células de Jurkat en el mismo grado (es decir, tienen una potencia similar). Se determinó que el valor promedio de CI_{50} del CTLA4-Ig de tipo silvestre era de 1,2 nM y 17,2 nM para CD80 y CD86, respectivamente. Aunque las dos mutaciones de aminoácidos en belatacept en comparación con el CTLA4-Ig de tipo silvestre dieron como resultado una mejora de 22 veces en la unión hacia CD80, belatacept solamente mostró una mejora de 2,0 veces en la potencia de inhibición de la activación de células T mediada por CD80 sobre el CTLA4-Ig de tipo silvestre o abatacept. Por el contrario, la mejora resultante de 32 veces en la unión de CD86 en belatacept produjo una mejora de 11,5 en la potencia para la inhibición de la activación de células T mediada por CD86.

La mejora de 7,2 a 11,9 veces en la afinidad hacia CD80 de las variantes de CTLA4 de la divulgación dio como resultado una mejora de 1,1 veces a 2,2 veces en la potencia de la inhibición de la activación de células T mediada por CD80. Por el contrario, la mejora de 7,0 a 14,2 veces en la afinidad hacia CD86 de las variantes de CTLA4 dio como resultado una mejora de 2,4 veces a 6,2 veces en la potencia de la inhibición de la activación de células T mediada por CD86. Las variantes K28H y A29H de CTLA4-Ig mostraron respectivamente la afinidad más alta para CD80 y CD86 así como la potencia de inhibición más alta de la activación de células T. Por consiguiente, una mutación que confiere una afinidad de unión más alta a un ligando típicamente da como resultado la potencia mejorada en la inhibición de la activación de células T. Probablemente, una variante con afinidad neutra no daría como resultado ninguna diferencia significativa en la actividad biológica (Y25F).

Estos resultados indican que las variantes que tienen afinidad más alta para CD86 en comparación con la proteína de tipo silvestre muestran una potencia mejor en comparación con variantes que tienen afinidad de unión más alta para CD80, lo que es similar a los resultados obtenidos para belatacept. Esto puede explicarse por el efecto de avidéz, que tiene un impacto mayor en la actividad biológica cuando la afinidad de unión inicial es más baja. Es probable que la afinidad de unión del CTLA4 de tipo silvestre para CD80 es demasiado alta para ganar una mejora adicional a través de la avidéz. Por el contrario, el CTLA4-Ig de tipo silvestre tiene una afinidad 13 veces menor para CD86 que para CD80 (Collins et al, 2002, Immunity 17: 201-210), lo que significa que la afinidad de las variantes de CTLA4-Ig para CD86 puede mejorar. El efecto de la avidéz puede observarse en los resultados obtenidos con la variante de CTLA4-Ig que tiene la mutación L96K (Figura 4C). Aunque esta variante mostró una reducción significativa en la afinidad de unión a CD80 (10 veces menor en comparación con la CTLA4-Ig de tipo silvestre), la potencia de esta variante fue solamente 2,4 veces más baja que la del CTLA4-Ig de tipo silvestre debido al impacto aumentado de la avidéz en la actividad biológica de esta variante de baja afinidad.

8. Ejemplo 2: Evaluación de la potencia de las variantes de CTLA4-Ig para inhibir la proliferación de células T.

8.1. Materiales y Métodos: Potencia de Variantes de CTLA4-Ig Para Inhibir las Respuestas Proliferativas de células T *In Vitro*

La línea celular de linfoma difuso de células B grandes SU-DHL-6 (ATCC CRL-2959) expresa tanto CD80 como CD86 en la superficie celular. Las células SU-DHL-6 se mantuvieron en RPMI 1640 que contenía FBS al 10%. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a partir de sangre completa humana o de la capa leucocitaria por centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare, Piscataway, NJ) tal como se describe en el manual de instrucciones de Leucosep Greiner Bio-One, Alemania). Se aislaron las células T $CD4^+$ humanas periféricas a partir de los PBMC usando un Kit EasySep de Enriquecimiento por Selección Negativa de células T $CD4^+$ (STEMCELL Technologies, Canadá). Se cultivaron las células T en medio RPMI 1640 que contenía el 10% de FBS inactivado por calor (Sigma), β -mercaptoetanol y 100 U/ml de Penicilina-Estreptomicina. El cultivo resultante contenía $CD4^+$ con una pureza por encima del 90%.

Para configurar los ensayos, se añadieron concentraciones variables de CTLA4-Ig o sus variantes diluidas en 50 μ l de medio a cada pocillo de placas de microtitulación de 96 pocillos de fondo redondo por triplicado. Después de mezclaron las células T $CD4^+$ (1×10^5) con una línea de celular de linfoma de células B irradiada recientemente (10.000 rad) (2×10^4) en una proporción respondedor-estimulador 5:1 en 150 μ l de medio de cultivo. Se añadieron las células a los pocillos que contenían CTLA4-Ig o la variante dando como resultado un volumen final de 200 μ l por pocillo. Los ensayos de estimulación primaria alogénica se incubaron a 37 °C en CO_2 al 5% durante 5 días, se añadió timidina tritiada a 0,5 μ Ci/pocillo durante 18 h adicionales de cultivo. Se recogieron las células con un recolector celular (Recolector FilterMate Omnifilter-96, Perkin Elmer) usando las condiciones recomendadas por el fabricante y se midió la incorporación de [3H] timidina usando un contador de centelleo (Wallac Trilux). Para los

ensayos de estimulación secundaria alogénica, se recogieron las células T alo-estimuladas en el día 6, se aislaron por centrifugación de gradiente de densidad de Ficoll-Paque Plus y se dejaron en reposo en medio completo durante 24 h. Después, se reestimularon las células T durante 3 días con células B de linfoma irradiadas recientemente a la misma proporción que anteriormente en presencia de CTLA4-Ig y sus mutantes. Los ensayos de estimulación secundaria alogénica se incubaron a 37 °C durante 2 días antes de la adición de 0,5 µCi/pocillo de [³H]-timidina para las 18 h finales de cultivo. Se realizó la recolección celular tal como se indica anteriormente. Los datos de la proliferación celular se analizaron con un programa informático GraphPad Prism 5 usando un método de ajuste de la curva de regresión no lineal.

Para evaluar la potencia de las variantes de CTLA4-Ig para inhibir la proliferación de células T estimuladas con aloantígenos, se estimularon células T CD4⁺ con una línea celular alogénica de células B, SU-DHL-6, positiva tanto para CD80 como para CD86 (confirmado por FACS, no se muestran los datos). Las curvas de inhibición del CTLA4-Ig de tipo silvestre y belatacept comercial se solapan estrechamente entre sí, indicando una potencia equivalente en la inhibición de la respuesta proliferativa en células T CD4⁺. Todas las variantes con unión mejorada a CD80 y/o CD86 mostraron una inhibición mayor de las respuestas proliferativas de células T CD4⁺ tanto en las respuestas primarias como en las secundarias. La mejora de la CI₅₀ se observó en un intervalo de 1,5 a 20 veces y 1,5 a 10 veces para las respuestas primarias y secundarias, respectivamente (Figuras 5 y 6). En general, la mejora de la afinidad para CD80 y/o CD86 inhibe las respuestas proliferativas primarias de células T CD4⁺ más que las respuestas secundarias, reflejando la dependencia reducida de las células T memoria de las moléculas coestimuladoras para respuestas secundarias (Croft *et al.*, 1997, Crit. Rev. Immunol. 17: 89).

Entre las ocho variantes ensayadas, la mutación A29H dio como resultado la potencia máxima para la inhibición tanto de las respuestas proliferativas primarias como de las secundarias, aproximadamente 20 veces y 10 veces, respectivamente. La mutación K28H fue la segunda mejor en potencia con una mejora de aproximadamente 12 veces y 8 veces en la inhibición de la respuesta primaria y secundaria, respectivamente (Figuras 5 y 6). La mutación A29H mostró una mejora de 14 veces en la actividad de unión hacia CD86, pero solamente una mejora de 3,0 veces en la unión a CD80. Por otro lado, el mutante K28H mostró una mejora más equilibrada para ambos ligandos, siendo de 12 veces y 9,5 veces para CD80 y CD86, respectivamente (Figura 2A). Dado que la mutación A29H dio como resultado la mejora más alta para la inhibición tanto de las respuestas proliferativas primarias como de las secundarias, la afinidad aumentada para CD86 puede tener un impacto mayor en la potencia, asumiendo que la cinética de unión y la estabilidad de la proteína de las mutaciones A29H y K28H son equivalentes.

La mutación L96K dio como resultado una reducción de ~11 veces en la unión a CD80 mientras que mejora la unión a CD86 ~11 veces. Otro ejemplo de unión a CD86 más alta con unión reducida hacia CD80 es T51N (10 veces para CD86 y 0,2 veces para CD80). Debido a que ninguna de las variantes mostró una reducción en la potencia en la inhibición de las respuestas primarias o secundarias, la pérdida de unión hacia CD80 de al menos hasta 11 veces parece compensarse bien por la unión mejorada a CD86. Otra posible explicación es que, dado que CD80 es conocido por formar dímeros (Ikemizu *et al.*, 2000, Immunity 12:51), la pérdida de afinidad de al menos hasta 11 veces puede tener un impacto mínimo en la avidéz proporcionada por CD80.

En conclusión, la afinidad más alta para cualquier ligando da como resultado la potencia mejorada de inhibición de la respuesta proliferativa en la estimulación aloantigénica, en coherencia con los resultados del ensayo de 24 h que usa líneas celulares Jurkat y CHO que expresan CD80 o CD86 (Figura 4). Tanto CD80 como CD86 pueden contribuir a las alo-respuestas primarias y secundarias, sin embargo, es posible contribuir a distintos niveles en las afecciones donde están implicados distintos niveles de expresión del ligando y otras moléculas coestimuladoras/de adhesión.

9. Realizaciones específicas citación de referencias

Mientras que se han ilustrado y descrito diversas realizaciones específicas, se apreciará que pueden hacerse diversos cambios sin apartarse del alcance de la invención.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> AKAMATSU, YOSHIKO
DUBRIDGE, ROBERT B.
POWERS, DAVID B.
JUAN, VERONICA

<120> PROTEÍNAS DE CTLA4 Y SUS USOS

<130> 381493-237US (106186)

<140>

<141>

<150> 61/313.516

<151> 12-03-2010

<160> 761

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 124

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 3

	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp
	1				5					10			

5

<210> 4
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 4

	Lys	Val	Glu	Leu	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu
	1				5					10		

10

15

<210> 5
 <211> 186
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 5

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35           40           45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50           55           60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85           90           95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp Phe Leu Leu Trp
115          120          125

Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe Tyr Ser Phe Leu Leu
130          135          140

Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys Arg Ser Pro Leu Thr
145          150          155          160

Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu Pro Glu Cys Glu Lys
165          170          175

Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
180          185

```

<210> 6

<211> 357

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 6

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

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
180 185 190

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
195 200 205

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
210 215 220

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
225 230 235 240

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
245 250 255

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
260 265 270

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

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
290 295 300

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
305 310 315 320

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
325 330 335

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
340 345 350

Leu Ser Pro Gly Lys
355

<210> 7
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 7

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

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

5

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 8

10

	Pro Gly His Ala Thr Glu Val Arg
	1 5

<210> 9
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 9

20

	Pro Gly Thr Ala Thr Glu Val Arg
	1 5

<210> 10
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 10

30

	Pro Gly Lys His Thr Glu Val Arg
	1 5

<210> 11
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 11

40

	Tyr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
	1 5 10

<210> 12
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 12

50

<210> 12
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 12

		Thr Tyr Phe Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
		1 5 10
5	<210> 13 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 13	
		Thr Tyr Tyr Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
		1 5 10
15	<210> 14 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 14	
		Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Gly Thr Phe Leu Asp Asp
		1 5 10
25	<210> 15 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	
35	<400> 15	
		Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe His Asp Asp
		1 5 10
40	<210> 16 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 16	
		Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Tyr Asp Asp
		1 5 10
50	<210> 17 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	

<400> 17

Met Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

5 <210> 18
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 18

Gln Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

15 <210> 19
 <211> 13
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 19

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Ala Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

30 <210> 20
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 20

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Asn Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

40 <210> 21
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 21

50 **Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Gln Thr Phe Leu Asp Asp**
1 5 10

55 <210> 22
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 22

5 Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Ala Asp Asp
 1 5 10

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15 <400> 23

Val Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 24

20 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 24

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr His
1 5 10

30

<210> 25

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 25

40

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 26

 $\langle 211 \rangle$ 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

50

<400> 26

Pro Gly Lys Ala Glu Glu Val Arg
1 5

55 $\langle 210 \rangle$ 27

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 27

5

Thr Tyr Met Arg Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 28
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15

<400> 28

Thr Tyr Met Met Pro Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

20

<210> 29
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 29

Thr Tyr Met Met Gly Asn Pro Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

30

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

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

40

<400> 30

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Glu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

45

<210> 31
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 31

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Pro Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

55

<210> 32
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 37

5

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Lys Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 38
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15

<400> 38

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu His Asp
1 5 10

20

<210> 39
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 39

Thr Tyr Met Trp Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

30

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

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

40

<400> 40

Thr Tyr Met Tyr Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

45

<210> 41
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 41

Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val Asp
1 5

55

<210> 42
 <211> 13
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

5

<400> 42

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Trp Asp Asp
1 5 10

10

<210> 43

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 43

Pro Gly Lys Lys Thr Glu Val Arg
1 5

20

<210> 44

<211> 13

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

30

<400> 44

Asn Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

35

<210> 45

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 45

Thr Tyr Trp Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

45

<210> 46

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 46

55

Lys Val Glu Lys Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 47

<211> 12

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 47

Lys Val Glu Arg Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 48
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 48

Pro Ala Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

<210> 49
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 49

Thr Phe Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 50
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 50

Thr Tyr Met Met Gly Thr Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp

1 5 10

<210> 51
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 51

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Met
1 5 10

5 <210> 52
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 52

Ile Gly Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

15 <210> 53
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 53

Leu Gly Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

25 <210> 54
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

35 <400> 54

Met Gly Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

40 <210> 55
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 55

Gln Gly Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

50 <210> 56
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 56

Thr Gly Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

5 <210> 57
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 57

Val Gly Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

15 <210> 58
<211> 8
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 58

Pro Gly Arg Ala Thr Glu Val Arg
1 5

30 <210> 59
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 59

Pro Gly Lys Pro Thr Glu Val Arg
1 5

40 <210> 60
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 60

50 **Pro Gly Lys Ser Thr Glu Val Arg**
1 5

55 <210> 61
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 61

Pro Gly Lys Ala His Glu Val Arg
1 5

5 <210> 62
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 62

Pro Gly Lys Ala Met Glu Val Arg
1 5

15 <210> 63
<211> 8
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 63

Pro Gly Lys Ala Ser Glu Val Arg
1 5

30 <210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 64

Pro Gly Lys Ala Thr Glu Glu Arg
1 5

40 <210> 65
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 65

50 **Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val Pro**
1 5

55 <210> 66
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 66

Ala Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

5 <210> 67
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 67

Thr His Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

15 <210> 68
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 68

Thr Met Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

30 <210> 69
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 69

Thr Trp Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

40 <210> 70
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 70

Thr Tyr Asp Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

55 <210> 71
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 71

	Thr	Tyr	Met	Asp	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp
5	1				5					10			

<210> 72

<211> 13

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15 <400> 72

	Thr	Tyr	Met	Gly	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp
	1				5					10			

<210> 73

20 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 73

	Thr	Tyr	Met	His	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp
	1				5					10			

30 <210> 74

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 74

40 <210> 75

	Thr	Tyr	Met	Leu	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp
	1				5					10			

<210> 75

45 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

50 <400> 75

	Thr	Tyr	Met	Met	Asp	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp
	1				5					10			

55 <210> 76

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 86

5

Thr Tyr Met Met Gly Gln Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 87

<211> 13

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15

<400> 87

Thr Tyr Met Met Gly Arg Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

20

<210> 88

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 88

Thr Tyr Met Met Gly Ser Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

30

<210> 89

<211> 13

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

40

<400> 89

Thr Tyr Met Met Gly Val Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

45

<210> 90

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 90

Thr Tyr Met Met Gly Tyr Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

55

<210> 91

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

5

<400> 91

Thr Tyr Met Met Gly Asn Ala Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

10

<210> 92

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 92

Thr Tyr Met Met Gly Asn Asp Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

20

<210> 93

<211> 13

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

30

<400> 93

Thr Tyr Met Met Gly Asn His Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

35

<210> 94

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 94

Thr Tyr Met Met Gly Asn Lys Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

45

<210> 95

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 95

55

Thr Tyr Met Met Gly Asn Met Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 96

<211> 13

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 96

Thr Tyr Met Met Gly Asn Asn Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 97
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 97

Thr Tyr Met Met Gly Asn Gln Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 98
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 98

Thr Tyr Met Met Gly Asn Arg Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 99
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 99

Thr Tyr Met Met Gly Asn Ser Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 100
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 100

Thr Tyr Met Met Gly Asn Thr Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 101
<211> 13

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 101

Thr Tyr Met Met Gly Asn Val Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 102
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 102

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Ile Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 103
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 103

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Arg Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 104
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 104

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Thr Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 105
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 105

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Ile Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 106

<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 106

10 Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Met Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 107
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
20 <400> 107

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Asn Phe Leu Asp Asp
1 5 10

25 <210> 108
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 108

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Gln Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 109
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 109

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Arg Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 110
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

$\langle 400 \rangle$ 110

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Ser Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 111
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

$\langle 400 \rangle$ 111

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Val Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 112
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

$\langle 400 \rangle$ 112

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Glu Asp Asp
1 5 10

<210> 113
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 113

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Ile Asp Asp
1 5 10

<210> 114
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 114

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Met Asp Asp
1 5 10

<210> 115
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 115

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Thr Asp Asp

1

5

10

<210> 116
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 116

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Val Asp Asp
1 5 10

<210> 117
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 117

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Arg Asp
1 5 10

<210> 118
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 118

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Glu
1 5 10

<210> 119
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 119

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Gly
1 5 10

<210> 120
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

5

<400> 125

Lys Val Trp Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

10

<210> 126
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 126

Lys Val Glu Leu Met Tyr His Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

20

<210> 127
 <211> 12
 <212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

30

<400> 127

Lys Val Glu Leu Met Tyr Thr Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

35

<210> 128
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 128

Lys Val Glu Leu Met Tyr Leu Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

45

<210> 129
 <211> 12
 <212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 129

55

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Thr Tyr Leu
1 5 10

<210> 130

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 130

10

Pro Gly Tyr Ala Thr Glu Val Arg
1 5

<210> 131
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

20

<400> 131

Asn Gly Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

25

<210> 132
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 132

35

Pro Ile Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

<210> 133
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 133

45

Pro Gln Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

50

<210> 134
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 134

Pro Trp Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

60

<210> 135

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 135
 Pro Gly Glu Ala Thr Glu Val Arg
 1 5
 10 <210> 136
 <211> 8
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 20 <400> 136
 Pro Gly Ile Ala Thr Glu Val Arg
 1 5
 25 <210> 137
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 137
 Pro Gly Met Ala Thr Glu Val Arg
 1 5
 35 <210> 138
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 138
 45 Pro Gly Pro Ala Thr Glu Val Arg
 1 5
 <210> 139
 <211> 8
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 55 <400> 139
 Pro Gly Gln Ala Thr Glu Val Arg
 1 5
 <210> 140

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 140

Pro Gly Val Ala Thr Glu Val Arg
 1 5

10

<210> 141
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 141

Pro Gly Lys Ala Ile Glu Val Arg
 1 5

20

<210> 142
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 142

Pro Gly Lys Ala Leu Glu Val Arg
 1 5

30

<210> 143
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 143

Thr Tyr Glu Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
 1 5 10

40

<210> 144
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 144

Thr Tyr Leu Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
 1 5 10

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 144

Thr Tyr Leu Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
 1 5 10

55

<210> 145
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 145

Thr Tyr Asn Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 146
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 146

Thr Tyr Met Ala Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 147
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 147

Thr Tyr Met Gln Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 148
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 148

Thr Tyr Met Ser Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 149
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 149

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Asp Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 150
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 150

10

Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Val	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp
1				5					10			

<210> 151
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 151

20

Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	His	Phe	Leu	Asp	Asp
1				5					10			

<210> 152
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 152

30

Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Lys	Phe	Leu	Asp	Asp
1				5					10			

<210> 153
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 153

40

Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Leu	Phe	Leu	Asp	Asp
1				5					10			

<210> 154
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 154

50

55

		Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Pro	Phe	Leu	Asp	Asp
		1				5					10			
5	<210> 155													
	<211> 13													
	<212> PRT													
	<213> Secuencia artificial													
10	<220>													
	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético													
	<400> 155													
		Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Asp	Asp	Asp
		1				5					10			
15	<210> 156													
	<211> 13													
	<212> PRT													
	<213> Secuencia artificial													
20	<220>													
	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético													
	<400> 156													
		Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Gly	Asp	Asp
25		1				5					10			
	<210> 157													
	<211> 13													
	<212> PRT													
30	<213> Secuencia artificial													
	<220>													
	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético													
35	<400> 157													
		Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Gln	Asp	Asp
		1				5					10			
40	<210> 158													
	<211> 13													
	<212> PRT													
	<213> Secuencia artificial													
45	<220>													
	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético													
	<400> 158													
		Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Arg	Asp	Asp
50		1				5					10			
	<210> 159													
	<211> 13													
	<212> PRT													
	<213> Secuencia artificial													
55	<220>													
	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético													

<400> 159

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Ala Asp
1 5 10

5 <210> 160
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 160

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Glu Asp
1 5 10

15 <210> 161
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 161

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Ser Asp
1 5 10

30 <210> 162
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 162

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Gln
1 5 10

40 <210> 163
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 163

50 **Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Ser**
1 5 10

55 <210> 164
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 164

	Arg Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
5	1 5 10

<210> 165

<211> 8

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15 <400> 165

Arg Gly Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

<210> 166

<211> 8

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 166

Pro Asp Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

30 <210> 167

<211> 8

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 167

40 <210> 168

Pro Pro Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

<211> 8

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

50 <400> 168

Pro Gly Lys Asn Thr Glu Val Arg
1 5

55 <210> 169

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 169

5

Pro Gly Lys Ala Lys Glu Val Arg
1 5

<210> 170
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15

<400> 170

Pro Gly Lys Ala Thr Asp Val Arg
1 5

20

<210> 171
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 171

Pro Gly Lys Ala Thr Gly Val Arg
1 5

30

<210> 172
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

40

<400> 172

Pro Gly Lys Ala Thr Pro Val Arg
1 5

45

<210> 173
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 173

Pro Gly Lys Ala Thr Arg Val Arg
1 5

55

<210> 174
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

5 <400> 174

Pro Gly Lys Ala Thr Thr Val Arg
1 5

10 <210> 175
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 175

Pro Gly Lys Ala Thr Glu Gly Arg
1 5

20 <210> 176
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 176

Pro Gly Lys Ala Thr Glu His Arg
1 5

30 <210> 177
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

40 <400> 177

Pro Gly Lys Ala Thr Glu Thr Arg
1 5

45 <210> 178
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 178

Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val Glu
1 5

55 <210> 179
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 179

5

Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val Gly
1 5

<210> 180
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15

<400> 180

Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val Ile

1 5

20

<210> 181
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 181

Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val Met
1 5

30

<210> 182
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

40

<400> 182

Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val Asn
1 5

45

<210> 183
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 183

Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val Gln
1 5

55

<210> 184
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 184
 10
 Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val Trp
 1 5
 <210> 185
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 20
 <400> 185
 Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val Tyr
 1 5
 25
 <210> 186
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 186
 Glu Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
 35
 1 5 10
 <210> 187
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 45
 <400> 187
 Gly Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
 1 5 10
 50
 <210> 188
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 188

	Ile Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
	1 5 10
5	<210> 189 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial
10	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 189
	Val Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
	1 5 10
15	<210> 190 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial
20	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 190
	Thr Ala Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
	1 5 10
25	<210> 191 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial
30	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 191
	Thr Asp Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
	1 5 10
40	<210> 192 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial
45	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 192
	Thr Ile Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
	1 5 10
50	<210> 193 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial
55	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 193

Thr Lys Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

5 <210> 194
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 194

Thr Leu Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

15 <210> 195
 <211> 13
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 195

Thr Gln Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

30 <210> 196
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 35 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 196

Thr Arg Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

40 <210> 197
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 197

50 **Thr Ser Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp**
1 5 10

55 <210> 198
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 198

	Thr Thr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
5	1 5 10

<210> 199

<211> 13

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15 <400> 199

	Thr Tyr His Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
	1 5 10

<210> 200

20 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 200

	Thr Tyr Pro Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
	1 5 10

30 <210> 201

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 201

40 <210> 202

	Thr Tyr Ser Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
	1 5 10

<210> 202

45 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 202

	Thr Tyr Met Met Ala Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
	1 5 10

55 <210> 203

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

5

<400> 213

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Asp Phe Leu Asp Asp
1 5 10

10

<210> 214

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 214

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Gly Phe Leu Asp Asp
1 5 10

20

<210> 215

<211> 13

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

30

<400> 215

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Tyr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

35

<210> 216

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 216

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Asp Leu Asp Asp
1 5 10

45

<210> 217

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 217

55

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Gly Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 218

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 218

10

Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	His	Leu	Asp	Asp
1				5					10			

<210> 219
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 219

20

Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Leu	Leu	Asp	Asp
1				5					10			

<210> 220
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 220

30

Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Gly	Asp
1				5					10			

35

<210> 221
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 221

45

Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Ile	Asp
1				5					10			

<210> 222
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 222

55

Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Trp	Asp
1				5					10			

<210> 223
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 223

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Ala
1 5 10

<210> 224
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 224

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 225
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 225

Asp Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 226
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 226

His Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 227
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 227

		Asn Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
		1 5 10
5	<210> 228 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 228	
		Pro Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
		1 5 10
15	<210> 229 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 229	
		Trp Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
		1 5 10
25	<210> 230 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	
35	<400> 230	
		Lys Ala Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
		1 5 10
40	<210> 231 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 231	
		Lys Asp Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
		1 5 10
50	<210> 232 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	

<400> 232

Lys His Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

5 <210> 233
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 233

Lys Asn Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

15 <210> 234
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 234

Lys Pro Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

30 <210> 235
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 235

Lys Arg Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

40 <210> 236
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 236

Lys Thr Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

50 <210> 237
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

60

<400> 237

Lys Trp Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

5 <210> 238
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 238

Lys Val Gly Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

15 <210> 239
 <211> 12
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 239

Lys Val Ile Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

30 <210> 240
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 240

Lys Val Lys Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

40 <210> 241
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 241

50 **Lys Val Pro Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu**
1 5 10

55 <210> 242
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 242

Lys Val Gln Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

$\langle 210 \rangle$ 243

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15 <400> 243

Lys Val Arg Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 244

20 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 244

Lys Val Ser Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

30 <210> 245

<210> 245

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 245

Lys Val Thr Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu

1 5 10

<210> 246

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

50

<400> 246

Lys Val Val Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 247
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 247

Lys Val Tyr Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 248
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 248

Lys Val Glu Ala Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 249
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 249

Lys Val Glu Gly Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 250
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 250

Lys Val Glu His Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 251
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 251

Lys Val Glu Met Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 252
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 252

Lys Val Glu Pro Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 253
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 253

Lys Val Glu Gln Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 254
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 254

Lys Val Glu Leu Asp Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 255
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 255

Lys Val Glu Leu Gly Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 256
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 256

	Lys	Val	Glu	Leu	Ile	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu
	1				5					10		

5 <210> 257
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 257

	Lys	Val	Glu	Leu	Asn	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu
	1				5					10		

15 <210> 258
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 258

	Lys	Val	Glu	Leu	Ser	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu
	1				5					10		

25 <210> 259
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

35 <400> 259

	Lys	Val	Glu	Leu	Val	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu
	1				5					10		

40 <210> 260
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 260

	Lys	Val	Glu	Leu	Met	Tyr	Ile	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu
	1				5					10		

50 <210> 261
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 261

Lys Val Glu Leu Met Tyr Met Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

5 <210> 262
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 262

Lys Val Glu Leu Met Tyr Trp Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

15 <210> 263
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 263

Lys Val Glu Leu Met Tyr Tyr Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

30 <210> 264
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 264

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro His Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

40 <210> 265
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 265

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Leu Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

55 <210> 266
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 266

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Thr Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

5 <210> 267
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 267

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Val Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

15 <210> 268
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 268

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Trp Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

30 <210> 269
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 269

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Leu Tyr Tyr Leu
1 5 10

40 <210> 270
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

50 <400> 270

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro His Tyr Leu
1 5 10

55 <210> 271
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 271

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr His Leu
1 5 10

5 <210> 272
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 272

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Leu
1 5 10

15 <210> 273
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 273

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Pro Leu
1 5 10

30 <210> 274
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 274

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Thr Leu
1 5 10

40 <210> 275
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 275

50 **Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Pro**
1 5 10

55 <210> 276
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 276

	Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Glu
5	1 5 10

<210> 277

<211> 8

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15 <400> 277

Pro His Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

<210> 278

<211> 8

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 278

Pro Thr Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

<210> 279

<211> 8

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 279

Pro Gly Gly Ala Thr Glu Val Arg
1 5

<210> 280

<211> 8

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 280

Pro Gly Asn Ala Thr Glu Val Arg
1 5

<210> 281

<211> 8

<212> PRT

55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 281

5 **Pro Gly Ser Ala Thr Glu Val Arg**
 1 5

<210> 282
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15

<400> 282

Thr Tyr Met Lys Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
 1 5 10

20

<210> 283
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 283

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Pro Asp Asp
 1 5 10

30

<210> 284
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

40

<400> 284

Pro Ser Lys Ala Thr Glu Val Arg
 1 5

45

<210> 285
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 285

Pro Gly Lys Thr Thr Glu Val Arg
 1 5

55

<210> 286
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 286

5

Pro Gly Lys Trp Thr Glu Val Arg
1 5

<210> 287
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15

<400> 287

Pro Gly Lys Tyr Thr Glu Val Arg
1 5

20

<210> 288
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 288

Ser Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

30

<210> 289
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

40

<400> 289

Pro Gly Lys Ala Gly Glu Val Arg
1 5

45

<210> 290
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 290

His Gly Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

55

<210> 291
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 291

5

Lys Gly Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

<210> 292
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15

<400> 292

Ser Gly Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

20

<210> 293
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 293

Pro Gly Lys Gly Thr Glu Val Arg
1 5

30

<210> 294
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

40

<400> 294

Pro Gly Lys Val Thr Glu Val Arg
1 5

45

<210> 295
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 295

Pro Gly Lys Ala Ala Glu Val Arg
1 5

55

<210> 296
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 296

5

Pro Gly Lys Ala Asp Glu Val Arg
1 5

<210> 297
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15

<400> 297

Pro Gly Lys Ala Asn Glu Val Arg
1 5

20

<210> 298
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 298

Pro Gly Lys Ala Gln Glu Val Arg
1 5

30

<210> 299
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

40

<400> 299

Pro Gly Lys Ala Tyr Glu Val Arg
1 5

45

<210> 300
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 300

Thr Tyr Val Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

55

<210> 301
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 306

5

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Ala Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<211> 13

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15

<400> 307

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asn Asp
1 5 10

20

<210> 308

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 308

Glu Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

30

$\langle 211 \rangle$ 12

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

40

<400> 309

Lys Val Glu Leu Met Ile Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 310

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

50

<400> 310

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Gln

1

5

10

55

<210> 311
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 311

10

	Lys	Val	Glu	Leu	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Trp
	1				5					10		

<210> 312
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 312

20

	Ala	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Val	Arg
	1				5			

<210> 313
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 313

30

	Pro	Val	Lys	Ala	Thr	Glu	Val	Arg
	1				5			

<210> 314
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 314

40

	Pro	Gly	Ala	Ala	Thr	Glu	Val	Arg
	1				5			

<210> 315
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 315

50

55

Pro Gly Asp Ala Thr Glu Val Arg
1 5

5 <210> 316
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 316

Pro Gly Lys Ala Thr Glu Ile Arg
1 5

15 <210> 317
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 317

Pro Arg Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

25 <210> 318
 <211> 8
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 35 <400> 318

Pro Gly Lys Gln Thr Glu Val Arg
1 5

40 <210> 319
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 45 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 319

Pro Gly Lys Ala Arg Glu Val Arg
1 5

50 <210> 320
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 320

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Lys
1 5 10

5 <210> 321
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 321

Ser Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

15 <210> 322
 <211> 12
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 322

Lys Val Glu Leu Met Pro Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

30 <210> 323
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 323

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Ala Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

40 <210> 324
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 324

50 **Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Asp**
1 5 10

55 <210> 325
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 325

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Ser
1 5 10

5

<210> 326

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15 <400> 326

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Val
1 5 10

20

<210> 327

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 327

Pro Gly Lys Ala Thr Ser Val Arg
1 5

30

<210> 328

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 328

40

Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val Ser
1 5

<210> 329

<211> 8

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 329

Pro Gly Ala Ala Thr Ala Val Ala
1 5

55

<210> 330

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 330

5

Pro Gly Lys Tyr Thr Glu Val Arg
1 5

<210> 331
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15

<400> 331

Ser Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

20

<210> 332
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 332

Thr Tyr Ile Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

30

<210> 333
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

40

<400> 333

Ser Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

45

<210> 334
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 334

Lys Val Glu Leu Met Pro Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

55

<210> 335
 <211> 12
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

5

<400> 335

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Pro Tyr Leu
1 5 10

10

<210> 336

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 336

Ala Val Ala Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

20

<210> 337

<211> 12

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

30

<400> 337

Lys Val Glu Leu Ala Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

35

<210> 338

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 338

Lys Val Glu Leu Met Ala Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

45

<210> 339

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 339

55

Lys Val Glu Leu Met Tyr Ala Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 340

<211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 340

10

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Ala Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 341
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

20

<400> 341

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Ala Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 342
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

30

<400> 342

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Ala Tyr Leu
1 5 10

35

<210> 343
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

45

<400> 343

Lys Val Glu Leu Ala Ala Ala Ala Ala Ala Tyr Leu
1 5 10

<210> 344
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

55

<400> 344

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Glu
1 5 10

<210> 345
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 345

Lys Val Glu Leu Met Phe Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 346
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 346

Pro Gly Lys Ala Gly Glu Val Arg
1 5

<210> 347
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 347

Pro Gly Lys Ala Asn Glu Val Arg
1 5

<210> 348
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 348

Pro Gly Lys Tyr Thr Glu Val Arg
1 5

<210> 349
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 349

Pro Gly Lys Leu Thr Glu Val Arg
1 5

	<210> 350	
	<211> 8	
	<212> PRT	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	
	<400> 350	
10		Pro Gly Lys Trp Thr Glu Val Arg
		1 5
	<210> 351	
	<211> 8	
15	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	
20	<400> 351	
		Pro Gly Lys Thr Thr Glu Val Arg
		1 5
	<210> 352	
25	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	
	<400> 352	
		Lys Arg Gly Val Gln Glu Val Arg
35		1 5
	<210> 353	
	<211> 8	
40	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	
45	<400> 353	
		Tyr Thr Gly Tyr Gly Glu Val Arg
		1 5
	<210> 354	
50	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	
	<400> 354	
		Tyr Arg Asn Gln Gln Glu Val Arg
		1 5

ES 2 550 060 T3

<210> 355
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 355

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Glu
1 5 10

<210> 356
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 356

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Ser
1 5 10

<210> 357
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 357

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Thr
1 5 10

<210> 358
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 358

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Ala
1 5 10

<210> 359
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 359

		Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Trp
		1 5 10
5	<210> 360 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 360	
		Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Gln
		1 5 10
15	<210> 361 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 361	
		Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Lys
		1 5 10
25	<210> 362 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	
35	<400> 362	
		Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Arg
		1 5 10
40	<210> 363 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 363	
		Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Gly
		1 5 10
50	<210> 364 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	

<400> 364

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Asp
1 5 10

5 <210> 365
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 365

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Glu
1 5 10

15 <210> 366
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 366

Pro Tyr Asp Gly Gln Glu Val Arg
1 5

30 <210> 367
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 367

His Val Ser Arg Arg Glu Val Arg
1 5

40 <210> 368
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 368

Lys Val Glu Leu Ala Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

50 <210> 369
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 369

Lys Val Glu Leu Met Ala Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

5 <210> 370
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 370

Lys Val Glu Leu Met Tyr Ala Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

15 <210> 371
 <211> 12
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 371

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Ala Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

30 <210> 372
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 372

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Ala Tyr Tyr Leu
1 5 10

40 <210> 373
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 373

50 **Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Ala Tyr Leu**
1 5 10

55 <210> 374
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 374

5 Lys Val Glu Leu Met Asp Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
 1 5 10

<210> 375

$\langle 211 \rangle$ 12

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15 <400> 375

Lys Val Glu Leu Met Glu Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu

1

5

10

<210> 376

20 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 376

Lys Val Glu Leu Met Phe Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

30

<210> 377

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 377

40

Lys Val Glu Leu Met Gly Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 378

<211> 12

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

50

<400> 378

Lys Val Glu Leu Met His Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

55

<210> 379

<211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 379

10

Lys Val Glu Leu Met Ile Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 380
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

20

<400> 380

Lys Val Glu Leu Met Lys Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

25

<210> 381
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 381

Lys Val Glu Leu Met Leu Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

35

<210> 382
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 382

45

Lys Val Glu Leu Met Met Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

50

<210> 383
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 383

Lys Val Glu Leu Met Asn Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 384
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 384

Lys Val Glu Leu Met Pro Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 385
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 385

Pro Gly Lys Tyr Thr Glu Val Arg
1 5

<210> 386
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 386

Ala Gly Lys Ala Ala Glu Val Arg
1 5

<210> 387
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 387

Ser Gly Lys Ala Asp Glu Val Arg
1 5

<210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 388

Ser Gly Asn Ala Ala Lys Phe Arg
1 5

5 <210> 389
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 389

Pro Gly Lys Ala Tyr Glu Val Arg
1 5

15 <210> 390
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 390

Ser Gly Asn Ala Ala Glu Val Arg
1 5

25 <210> 391
<211> 8
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
35 <400> 391

Pro Ser Lys Ala Thr Glu Val Arg
1 5

40 <210> 392
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 392

Thr Tyr Met Thr Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

50 <210> 393
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 393

	Thr Tyr Thr Val Glu Asp Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
	1 5 10
5	<210> 394 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial
10	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 394
15	Thr Tyr Met Val Glu Asp Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
	1 5 10
20	<210> 395 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial
25	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 395
30	Thr Tyr Thr Val Glu Asn Glu Leu Thr Ala Leu Asn Asp
	1 5 10
35	<210> 396 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial
	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 396
40	Thr Tyr Met Thr Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
	1 5 10
45	<210> 397 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial
	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 397
50	Thr Tyr Thr Val Glu Asp Glu Leu Ala Phe Leu Asp Asp
	1 5 10
55	<210> 398 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial
	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 398

Thr Tyr Thr Val Glu Asn Glu Leu Ala Phe Leu Asp Asp
1 5 10

5 <210> 399
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 399

Thr Tyr Val Met Gly Asn Glu Ser Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

15 <210> 400
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

25 <400> 400

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Ser Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

30 <210> 401
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 401

Lys Val Glu Leu Met Gln Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

40 <210> 402
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 402

50 **Lys Val Glu Leu Met Arg Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu**
1 5 10

55 <210> 403
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 403

5 Lys Val Glu Leu Met Ser Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
 1 5 10

<210> 404

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15 <400> 404

Lys Val Glu Leu Met Thr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 405

20 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 405

Lys Val Glu Leu Met Val Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

30

<210> 406

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 406

40

Lys Val Glu Leu Met Trp Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 407

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 407

Lys Val Glu Leu Leu Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Val
1 5 10

55 <210> 408

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 408

5

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Val
1 5 10

<210> 409
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15

<400> 409

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Ala
1 5 10

20

<210> 410
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 410

Glu Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

30

<210> 411
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

40

<400> 411

Pro Gly Asn Ala Thr Glu Val Arg
1 5

45

<210> 412
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 412

Pro Gly Lys Ala Asn Glu Val Arg
1 5

55

<210> 413
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 413

5

Pro Gly Lys Ala Asn Glu Ile Arg
1 5

<210> 414
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15

<400> 414

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Ser Thr Phe Pro Asp Asp
1 5 10

20

<210> 415
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 415

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Ser Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

30

<210> 416
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

40

<400> 416

Thr Tyr Met Met Gly Asp Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

45

<210> 417
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 417

Thr Tyr Met Met Glu Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

55

<210> 418
 <211> 13
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

5

<400> 418

Thr Tyr Met Lys Glu Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

10

<210> 419

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 419

Thr Tyr Met Lys Glu Asp Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

20

<210> 420

<211> 13

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

30

<400> 420

Thr Tyr Met Val Glu Asp Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

35

<210> 421

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 421

Thr Tyr Met Lys Gly Asp Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

45

<210> 422

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 422

55

Thr Tyr Met Lys Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 423

<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 423

Glu Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

10

15 <210> 424
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
20	<400> 424

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Glu
1 5 10

25 <210> 425
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 425

Pro Gly Lys Ala Asn Glu Ile Arg
1 5

<210> 426
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 426

Pro Gly Lys Ala Thr Glu Ile Arg
1 5

50 <210> 427
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 427

Pro His Lys Ala Thr Glu Ile Arg
1 5

	<210> 428	
	<211> 8	
	<212> PRT	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	
	<400> 428	
10		Pro Gly Lys Ala Asp Glu Ile Arg
		1 5
	<210> 429	
	<211> 8	
15	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	
20	<400> 429	
		Pro His Lys Ala Asp Glu Ile Arg
		1 5
	<210> 430	
25	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	
	<400> 430	
		Pro His Lys Ala Asn Glu Ile Arg
35		1 5
	<210> 431	
	<211> 8	
40	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	
45	<400> 431	
		Pro His Lys Ala Asn Glu Val Arg
		1 5
	<210> 432	
50	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	
	<400> 432	

Pro His Asn Ala Ala Glu Ile Arg
1 5

5 <210> 433
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 433

Pro His Asn Ala Asp Glu Ile Arg
1 5

15 <210> 434
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 434

Pro Gly Lys Ile Thr Glu Val Arg
1 5

25 <210> 435
<211> 8
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
35 <400> 435

Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val Phe
1 5

40 <210> 436
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 436

Pro Gly Lys Tyr Thr Glu Val Arg
1 5

50 <210> 437
<211> 13
<212> PRT
55 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 437

		Thr Tyr Met Lys Gly Asp Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
		1 5 10
5	<210> 438 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 438	
	Thr Tyr Met Met Gly Asp Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp	
	1 5 10	
15	<210> 439 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 439	
	Thr Tyr Met Met Glu Asp Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp	
	1 5 10	
25	<210> 440 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético	
35	<400> 440	
	Thr Tyr Met Glu Gly Asp Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp	
	1 5 10	
40	<210> 441 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético <400> 441	
	Thr Tyr Met Val Glu Asp Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp	
	1 5 10	
50	<210> 442 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
55		

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 442

5

Thr Tyr Met Lys Glu Asp Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

<210> 443

<211> 13

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

15

<400> 443

Thr Tyr Met Glu Glu Asp Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

20

<210> 444

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 444

Thr Tyr Met Val Glu Asp Glu Leu Thr Phe Leu Asp Lys
1 5 10

30

<210> 445

<211> 13

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

40

<400> 445

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Lys Asp Asp
1 5 10

45

<210> 446

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 446

Cys Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

55

<210> 447

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

5

<400> 447

Lys Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp
1 5 10

10

<210> 448
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 448

Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Tyr Asp Asp
1 5 10

20

<210> 449
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

30

<400> 449

Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Glu
1 5 10

35

<210> 450
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 450

Lys Val Phe Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

45

<210> 451
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 451

55

Lys Val Met Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu
1 5 10

<210> 452
 <211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 452

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly His Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

10

<210> 453

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 453

20

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Thr Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 454

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 454

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys

35	40	45
Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser		
50	55	60
Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln		
65	70	75
Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu		
85	90	95
Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile		
100	105	110
Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp		
115	120	

<210> 455

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 455

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile		
1	5	10
Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val		
20	25	30
Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys		
35	40	45
Ala Ala Tyr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser		
50	55	60
Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln		
65	70	75
Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu		
85	90	95
Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile		
100	105	110
Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp		
115	120	

<210> 456
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 456

10

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Phe Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120
    
```

<210> 457
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

20

<400> 457

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Tyr Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

- 5 <210> 458
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
- <400> 458

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35           40           45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Gly Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50           55           60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85           90           95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 459

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 459

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe His Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 460

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 460

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Tyr Asp Asp Ser
50          55          60

Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln

65          70          75          80

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 461

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 461

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

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

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 462

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 462

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

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

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 463

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 463

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Ala Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 464

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 464

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Asn Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 465

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 465

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Gln Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 466

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 466

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Ala Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 467

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 467

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

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

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 468

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 468

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr His Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 469

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 469

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp

115

120

<210> 470

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 470

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Glu Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 471

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 471

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Arg Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 472

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 472

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Pro Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 473

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 473

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Pro Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

10

<210> 474

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 474

20

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Glu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

- 5 <210> 475
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
<400> 475

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Pro Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 476

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 476

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Tyr Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 477

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 477

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Phe Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 478

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 478

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Ile Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 479

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 479

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

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

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 480

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

10

<400> 480

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu His Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 481

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 481

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Lys Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 482

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 482

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

ES 2 550 060 T3

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu His Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 483

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 483

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Trp Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 484

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 484

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Tyr Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 485

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 485

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

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

Asp Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 486

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 486

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Trp Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 487

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 487

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 488

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 488

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Asn Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 489

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 489

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Trp Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

5

10

15

<210> 490
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 490

10

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Lys
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120
    
```

<210> 491
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

20

<400> 491

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Arg
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 492

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 492

ES 2 550 060 T3

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Ala Lys Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 493

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 493

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Phe Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 494

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 494

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Thr Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

```

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 495

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 495

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Met Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 496

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 496

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 497

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 497

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100         105         110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115         120

```

<210> 498

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 498

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 499

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 499

```

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

```

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 500

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 500

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 501

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 501

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 502

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 502

```

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Arg Ala Thr Glu Val
          20          25          30

```

ES 2 550 060 T3

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 503

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 503

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 504

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 504

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 505

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 505

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala His Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 506

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 506

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Met Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

5

10

15

<210> 507
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 507

10

```

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Ser Glu Val
      20              25              30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
      35              40              45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
 50              55              60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
      85              90              95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
      100              105              110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
      115              120
    
```

<210> 508
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

20

<400> 508

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile	
1				5					10					15		
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Glu	
			20					25					30			
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys	
		35					40					45				
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser	
	50					55					60					
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln	
65					70					75				80		
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu	
				85					90					95		
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile	
			100					105					110			
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp					
		115					120									

<210> 509

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 509

```

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

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

Pro Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 510

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 510

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Ala Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 511

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 511

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr His Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 512

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 512

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Met Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 513

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 513

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile

1 5 10 15

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Trp Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 514

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 514

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile	1	5	10	15
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Val	20	25	30	
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys	35	40	45	
Ala	Ala	Thr	Tyr	Asp	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser	50	55	60	
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln	65	70	75	80
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu	85	90	95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile	100	105	110	
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp	115	120						

<210> 515

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 515

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Asp Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 516

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 516

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val

	20		25		30
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg
	35				Gln
Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr
	40				45
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Gly
	50				55
Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu
	60				65
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser
	65				70
Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn
	75				80
Leu	Thr	Ile	Gln		
	85				90
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp
	95				100
Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys
	105				110
Lys	Val	Glu	Leu		
	115				120
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr
	120				125
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu
	130				135
Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp
	140				145

<210> 517

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 517

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met His Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 518

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 518

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Leu Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 519

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 519

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys

35

40

45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Asp Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 520

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 520

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met His Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 521
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 521

10

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35           40           45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Thr Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
 50           55           60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85           90           95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120
    
```

<210> 522
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

20

<400> 522

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Ala Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

- 5 <210> 523
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
- <400> 523

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Phe Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 524

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 524

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Gly Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 525

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 525

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly His Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 526

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 526

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Ile Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 527

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 527

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Lys Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 528

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 528

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Leu Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 529

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 529

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Met Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 530

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 530

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Gln Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 531

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 531

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Arg Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 532

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 532

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Ser Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 533

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 533

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Val Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 534

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 534

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Tyr Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp

```

115

120

<210> 535

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 535

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Ala Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 536

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 536

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

```

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Asp Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 537

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 537

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn His Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 538

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 538

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35           40           45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Lys Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50           55           60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85           90           95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

10

<210> 539

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 539

20

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Met Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 540

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 540

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Asn Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 541

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 541

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Gln Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 542

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 542

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Arg Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 543

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 543

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Ser Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 544

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 544

ES 2 550 060 T3

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Thr Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 545

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 545

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Val Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 546

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 546

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Ile Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 547

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 547

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Arg Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 548

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 548

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Thr Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 549

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 549

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Ile Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 550

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 550

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Met Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 551

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 551

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Asn Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 552

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 552

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35           40           45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Gln Phe Leu Asp Asp Ser
          50           55           60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85           90           95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 553

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 553

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35           40           45

```

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Arg Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 554

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 554

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Ser Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 555

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 555

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Val Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

10

<210> 556

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 556

20

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35				40						45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Glu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75				80	
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
		115					120								

<210> 557

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 557

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35           40           45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Ile Asp Asp Ser
          50           55           60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85           90           95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 558

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 558

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35           40           45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Met Asp Asp Ser
          50           55           60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85           90           95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 559

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 559

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35           40           45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Thr Asp Asp Ser
          50           55           60

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

```

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 560

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 560

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Val Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 561

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 561

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Arg Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 562

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 562

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35					40					45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Glu	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75				80	
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
		115					120								

<210> 563

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 563

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Gly Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 564

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 564

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp His Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 565

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 565

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Thr Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 566

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 566

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

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

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 567

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 567

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Gly Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 568

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 568

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Ile Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 569

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 569

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Trp Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 570

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 570

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr His Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 571

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 571

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Thr Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 572

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 572

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Leu Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

10

<210> 573

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 573

20

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Thr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 574

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 574

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Tyr Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 575

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 575

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 576

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 576

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Ile Lys Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 577

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 577

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gln Lys Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 578

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 578

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile

1 5 10 15

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Trp Lys Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 579

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 579

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Glu Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 580

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 580

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Ile Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 581

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 581

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Met Ala Thr Glu Val

		20				25				30					
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35					40					45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75				80	
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105						110	
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
		115					120								

<210> 582

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 582

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Pro	Ala	Thr	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35					40					45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75					80
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
		Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp		
				115					120						

<210> 583

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 583

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Gln Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 584

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 584

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Val Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys

	35		40		45										
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75				80	
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
	115						120								

<210> 585

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 585

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Ile	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
			35				40					45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75				80	
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
	115						120								

<210> 586
 <211> 124
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 10 <400> 586

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

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

 Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
 35 40 45

 Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
 50 55 60

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

 Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
 85 90 95

 Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
 100 105 110

 Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
 115 120

 15 <210> 587
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

 <400> 587

ES 2 550 060 T3

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Glu Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

- 5 <210> 588
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
- <400> 588

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Leu Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 589

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 589

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Asn Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 590

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 590

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Ala Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln

65          70          75          80

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 591

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 591

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Gln Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 592

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 592

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Ser Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 593

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 593

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Asp Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 594

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 594

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Val Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 595

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 595

```

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

```

ES 2 550 060 T3

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu His Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 596

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 596

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Lys Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 597

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 597

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Leu Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 598

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 598

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

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

ES 2 550 060 T3

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Pro Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 599

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 599

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Asp Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp

115

120

<210> 600

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 600

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Gly Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 601

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 601

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Gln Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 602

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 602

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Arg Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 603

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 603

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Ala Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

10

<210> 604

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 604

20

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Glu Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 605

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 605

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Ser Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 606

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 606

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Gln Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 607

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 607

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Ser Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 608

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 608

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

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

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 609

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 609

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 610

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 610

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 611

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 611

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Pro Lys Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 612

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 612

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

Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Asn	Thr	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35					40					45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75				80	
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
		115					120								

<210> 613

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 613

```

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Lys Glu Val
          20          25          30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 614

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 614

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 615

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 615

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 616

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 616

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 617

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 617

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 618

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 618

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 619

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 619

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 620

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 620

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

10

<210> 621

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 621

20

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 622

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 622

```

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

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

Glu Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 623

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 623

```

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

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

Gly Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35           40           45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50           55           60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85           90           95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 624

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 624

```

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

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

Ile Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35           40           45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50           55           60

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

```

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 625

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 625

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

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

Met Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 626

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 626

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile	
1				5					10					15		
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Val	
			20					25					30			
Asn	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys	
		35					40					45				
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser	
	50					55					60					
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln	
65					70				75					80		
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu	
				85					90					95		
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile	
			100					105					110			
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp					
		115					120									

<210> 627

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 627

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

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

Gln Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 628

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 628

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

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

Trp Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 629

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 629

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

ES 2 550 060 T3

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

Tyr Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 630

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 630

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Glu Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 631

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

10

<400> 631

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35           40           45

Ala Ala Gly Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50           55           60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85           90           95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 632

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 632

```

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

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

```

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Ile Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 633

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 633

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Val Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 634

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 634

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Ala Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 635

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 635

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Asp Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 636

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 636

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Ile Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 637

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 637

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Lys Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

10

<210> 638

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 638

20

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35					40					45			
Ala	Ala	Thr	Leu	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75				80	
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
		115					120								

<210> 639

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 639

Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35					40					45			
Ala	Ala	Thr	Gln	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75				80	
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
		115					120								

<210> 640

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 640

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Arg Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 641

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 641

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Ser Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

```

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 642

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 642

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Thr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 643

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 643

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile

1 5 10 15

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr His Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 644

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 644

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Pro Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 645

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 645

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Ser Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 646

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 646

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val

	20	25	30
Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys	35	40	45
Ala Ala Thr Tyr Met Met Ala Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser	50	55	60
Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln	65	70	75
Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu	85	90	95
Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile	100	105	110
Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp	115	120	

<210> 647

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 647

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Ile Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 648

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 648

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Leu Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100         105         110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115         120

```

<210> 649

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 649

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys

```

35

40

45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Asn Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 650

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 650

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gln Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 651
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 651

10

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Arg Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120
    
```

<210> 652
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

20

<400> 652

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Tyr Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

- 5 <210> 653
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
<400> 653

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Gly Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 654

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 654

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Ile Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 655

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 655

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35					40					45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Trp	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65						70					75				80
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
		115					120								

<210> 656

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 656

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Tyr Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 657

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 657

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Asp Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 658

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 658

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Gly Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 659

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 659

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Tyr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 660

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 660

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Asp Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 661

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 661

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35					40					45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Gly	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75					80
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
				100					105					110	
	Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp			
			115					120							

<210> 662

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

10

<400> 662

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr His Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 663

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 663

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Leu Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 664

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 664

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

115

120

<210> 665

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 665

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Ile Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 666

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 666

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Trp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 667

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 667

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Ala Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

5

10

15

<210> 668
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 668

10

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Tyr Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100         105         110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115         120

```

<210> 669
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

20

<400> 669

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

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

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 670

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 670

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys His Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 671

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 671

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35           40           45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50           55           60

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

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

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 672

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 672

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35           40           45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50           55           60

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

```

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Pro Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 673

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 673

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Trp Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 674

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 674

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Ala Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 675

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 675

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Asp Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 676

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 676

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys His Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 677

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 677

```

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

```

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Asn Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 678

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 678

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Pro Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 679

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 679

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Arg Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 680

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 680

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

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

ES 2 550 060 T3

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Thr Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 681

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 681

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Trp Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 682

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 682

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Gly Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 683

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 683

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Ile Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 684

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 684

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Lys Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 685

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 685

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Pro Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

10

<210> 686

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 686

20

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Gln Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 687

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 687

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Arg Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 688

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 688

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Ser Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 689

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 689

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Thr Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 690

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 690

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Val Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 691

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 691

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Tyr Leu
85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 692

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 692

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Ala
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 693

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 693

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Gly
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 694

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 694

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

ES 2 550 060 T3

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu His
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 695

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 695

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Met
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 696

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 696

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Pro
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 697

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 697

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Gln
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 698

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 698

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
			35				40					45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
						55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75				80	
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Asp	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
				100				105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
				115			120								

<210> 699

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 699

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

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

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 700

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 700

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

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

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 701

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 701

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

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

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 702

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 702

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Ser Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

10

<210> 703

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 703

20

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35           40           45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50           55           60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85           90           95

Val Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 704

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 704

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Ile Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 705

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 705

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85          90          95

Met Tyr Met Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115          120

```

<210> 706

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 706

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

```

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

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

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 707

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 707

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Tyr Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 708

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 708

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile

1 5 10 15

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro His Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 709

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 709

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Leu Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 710

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 710

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Thr Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 711

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 711

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val

	20		25		30	
Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys	35		40		45	
Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser	50		55		60	
Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln	65		70		75	80
Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu		85		90		95
Met Tyr Pro Val Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile		100		105		110
Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp		115		120		

<210> 712

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 712

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35					40					45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75					80
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Trp	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
	Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp			
			115					120							

<210> 713

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 713

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Leu Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 714

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 714

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys

	35		40		45										
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
50						55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75					80
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	His	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
				100				105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
		115					120								

<210> 715

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 715

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35					40					45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75				80	
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	His	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
		115					120								

<210> 716

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 716

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 717

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 717

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser

50		55		60
Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln				
65		70		75
				80
Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu				
	85		90	
				95
Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile				
	100		105	110
Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp				
	115		120	

<210> 718

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 718

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile				
1		5		10
				15
Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val				
	20		25	
				30
Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys				
	35		40	45
Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser				
	50		55	60
Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln				
65		70		75
				80
Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu				
	85		90	
				95
Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Thr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile				
	100		105	110
Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp				
	115		120	

<210> 719

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

5

<400> 719

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Il
1 5 10 15

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cy
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Se
50 55 60

Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gl
65 70 75 80

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Le
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Pro Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Il
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

10

<210> 720

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

20

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 720

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Ser	Ala	Thr	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35				40						45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75				80	
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
		115					120								

<210> 721

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15 <400> 721

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Pro Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 722

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15 <400> 722

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro His Lys Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 723

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15 <400> 723

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile

1	5	10	15
Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Thr Lys Ala Thr Glu Val	20	25	30
Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys	35	40	45
Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser	50	55	60
Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln	65	70	75
Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu	85	90	95
Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile	100	105	110
Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp	115	120	

<210> 724

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15 <400> 724

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 725

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15 <400> 725

```

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35          40          45

Ala Ala Thr Tyr Met Lys Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
          50          55          60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85          90          95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 726

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15 <400> 726

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Ser Lys Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 727

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 727

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 728

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

10

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15

<400> 728

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 729

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

10

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15

<400> 729

```

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Gly Glu Val
          20           25           30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
          35           40           45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50           55           60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
          85           90           95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
          100          105          110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
          115          120

```

<210> 730

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15 <400> 730

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Gly Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 731

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 731

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 732

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como fue expedida para la descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 732

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 733
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 733

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 734
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 734

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 735

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15 <400> 735

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Ala	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35				40						45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70				75					80	
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85				90						95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
		115					120								

<210> 736

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15 <400> 736

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 737

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 737

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 738

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 738

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Gln Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 739

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 739

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Tyr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp

115

120

- 5 <210> 740
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
- <220>
<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes
- 15 <400> 740

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Val Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 741

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15 <400> 741

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Val Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 742

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15 <400> 742

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35					40					45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Glu	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70				75					80	
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85				90						95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
		115					120								

<210> 743

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15 <400> 743

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35				40						45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asp	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70				75					80	
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85				90						95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
		115					120								

<210> 744

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15 <400> 744

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Ser Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 745

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15 <400> 745

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Ala Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 746

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 746

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35					40					45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asn	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75					80
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
				100					105					110	
	Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp			
			115					120							

<210> 747

 $\langle 211 \rangle$ 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

 $\langle 220 \rangle$

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 747

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

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

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

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

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

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 748

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

$\langle 220 \rangle$

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 748

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

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Asp Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln
65 70 75 80

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 749

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 749

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile
1 5 10 15

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Ala Gly Lys Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln
65 70 75 80

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 750

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 750

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile
1 5 10 15

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Val Lys Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln
65 70 75 80

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 751

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

10

<400> 751

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile
1 5 10 15

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Ala Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln
65 70 75 80

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

15 <210> 752

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

25

<400> 752

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Glu	Ile
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35					40					45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75					80
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
		115					120								

- 5 <210> 753
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
- <220>
 <223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes
- 15 <400> 753

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile
1 5 10 15

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Gly Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln
65 70 75 80

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 754

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15 <400> 754

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile
1 5 10 15

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Arg Lys Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln
65 70 75 80

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 755

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

15 <400> 755

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile
1 5 10 15

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Gln Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln
65 70 75 80

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 756

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 756

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile
1 5 10 15

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Arg Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln
65 70 75 80

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 757

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 757

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile
1 5 10 15

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Lys Ser
50 55 60

Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln
65 70 75 80

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 758

<211> 124

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

10

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se fue expedida para una descripción detallada de las sustituciones y realizaciones preferentes

<400> 758

15

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile
1 5 10 15

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln
65 70 75 80

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Val Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 759

<211> 124

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

25

<400> 759

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile
1 5 10 15

ES 2 550 060 T3

Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Tyr	Thr	Glu	Val	20	25	30
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys	35	40	45
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser	50	55	60
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln	65	70	75
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu	85	90	95
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile	100	105	110
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp					115	120	

<210> 760

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 760

Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile
1 5 10 15

Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val
20 25 30

Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
35 40 45

Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
50 55 60

Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln
65 70 75 80

Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
85 90 95

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Glu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
100 105 110

Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp
115 120

<210> 761

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 761

Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile
1				5					10					15	
Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Tyr	Thr	Glu	Val
			20					25					30		
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu	Val	Cys
		35				40						45			
Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser
	50					55					60				
Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln
65					70					75					80
Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Glu	Leu
				85					90					95	
Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Glu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile
			100					105					110		
Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp				
		115					120								

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido variante de CTLA4 que tiene mayor afinidad para CD80 y/o CD86 que el dominio de unión de CTLA4 de los aminoácidos 21-112 de SEC ID N°:1; comprendiendo dicho polipéptido variante de CTLA4 una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia con respecto a dicho dominio de unión de CTLA4 y la sustitución de aminoácido K28H en comparación con SEC ID N°:1.
2. El polipéptido variante de CTLA4 de la reivindicación 1, que comprende una o más de las sustituciones de aminoácidos A29H, L58G, K93Q, K93M y L96K en comparación con la secuencia del polipéptido de SEC ID N°:1.
3. El polipéptido variante de CTLA4 de la reivindicación 1, que comprende la sustitución de aminoácidos T51N o T51Y en comparación con un polipéptido de secuencia SEC ID N°:1.
4. El polipéptido variante de CTLA4 de la reivindicación 1, que comprende la sustitución de aminoácido L61H en comparación con un polipéptido de secuencia SEC ID N°:1.
5. El polipéptido variante de CTLA4 de la reivindicación 1, que comprende la sustitución de aminoácido L104E en comparación con un polipéptido de secuencia SEC ID N°:1.
6. El polipéptido variante de CTLA4 de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende:
 - (i) hasta 10, hasta 9, hasta 8, hasta 7, hasta 6, hasta 5, hasta 4, o hasta 3 o hasta 2 sustituciones de aminoácidos en comparación con los aminoácidos 21 a 112 de SEC ID N°:1 y/o
 - (ii) hasta 10, hasta 9, hasta 8, hasta 7, hasta 6, hasta 5, hasta 4, o hasta 3 o hasta 2 sustituciones de aminoácidos en comparación con los aminoácidos 1 a 124 de SEC ID N°:1.
7. El polipéptido variante de CTLA4 de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que es una proteína de fusión.
8. El polipéptido variante de CTLA4 de la reivindicación 7, donde la proteína de fusión comprende un dominio extracelular de CTLA4 unido a una región constante de inmunoglobulina y opcionalmente una secuencia señal.
9. El polipéptido variante de CTLA4 de la reivindicación 7 o reivindicación 8, que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98% o al menos un 99% de identidad de secuencia con respecto a abatacept (SEC ID N°:6).
10. El polipéptido variante de CTLA4 de la reivindicación 8, donde el dominio extracelular de CTLA4 y la región constante de la inmunoglobulina están unidas por medio de una bisagra.
11. El polipéptido variante de CTLA4 de una cualquiera de las reivindicaciones 8, 9 o 10, donde el dominio constante de inmunoglobulina se selecciona de una IgG1, una IgG2 e IgG3 o una IgG4, preferentemente donde la región constante de la inmunoglobulina es una IgG1.
12. El polipéptido variante de CTLA4 de la reivindicación 11, donde al menos un resto de cisteína en la región constante de inmunoglobulina se ha sustituido por otro aminoácido para eliminar uno o más enlaces disulfuro formados entre dos cadenas de Ig, opcionalmente donde al menos un resto de cisteína se ha sustituido por una serina.
13. Un conjugado de polipéptido variante de CTLA4-fármaco que comprende un polipéptido variante de CTLA4 de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
14. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido de CTLA4 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o un conjugado de polipéptido de CTLA4-fármaco de acuerdo con la reivindicación 13, y un transportador farmacéuticamente aceptable.
15. Un polipéptido de CTLA4 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, un conjugado de polipéptido de CTLA4-fármaco de acuerdo con la reivindicación 13, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 para su uso en una cantidad terapéuticamente eficaz en el tratamiento de cáncer en un ser humano.
16. Un polipéptido CTLA4 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, un conjugado de polipéptido de CTLA4-fármaco de acuerdo con la reivindicación 13, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 para su uso en una cantidad terapéuticamente eficaz en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria.

17. El polipéptido de CTLA4, conjugado de polipéptido de CTLA4-fármaco o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, donde la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de artritis reumatoide y artritis juvenil idiopática.
- 5 18. Un polipéptido de CTLA4 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, un conjugado de polipéptido de CTLA4-fármaco de acuerdo con la reivindicación 13, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 para su uso en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar o prevenir el rechazo de un trasplante de injerto de células, órganos o tejidos en un ser humano.
- 10 19. El polipéptido de CTLA4, el conjugado de polipéptido de CTLA4-fármaco o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, donde, antes de la administración, la expresión de CTLA4 se ensayará en un tejido del paciente afectado por dicho cáncer, enfermedad autoinmunitaria o rechazo, respectivamente.

Bucle similar a CDR n.º	Resto	Posición en el Bucle similar a CDR	Posición en la Cadena del Polipéptido
1 (SEC ID N.º: 2)	P	1	26
	G	2	27
	K	3	28
	A	4	29
	T	5	30
	E	6	31
	V	7	32
	R	8	33
2 (SEC ID N.º: 3)	T	1	51
	Y	2	52
	M	3	53
	M	4	54
	G	5	55
	N	6	56
	E	7	57
	L	8	58
	T	9	59
	F	10	60
	L	11	61
	D	12	62
	D	13	63
3 (SEC ID N.º: 4)	K	1	93
	V	2	94
	E	3	95
	L	4	96
	M	5	97
	Y	6	98
	P	7	99
	P	8	100
	P	9	101
	Y	10	102
	Y	11	103
	L	12	104

Tabla 1

TS	Posición en la Cadena del Polipéptido /Posición en el Bucle similar a CDR	Sustituciones de Alta afinidad para la unión a CD80 y a CD86	SEC ID N°:
Bucle similar a CDR 1			
K	28/3	H,T	8,9
A	29/4	H	10
Bucle similar a CDR 1			
T	51/1	Y	11
M	53/3	F,Y	12,13
L	58/8	G	14
L	61/11	H,Y	15,16
Bucle similar a CDR 3			
K	93/1	M,0	17,18

Tabla 2

TS	Posición en la Cadena del Polipéptido/Posición en el bucle similar a CDR	Sustituciones de alta afinidad para la unión a CD 80/ Sustituciones neutras para la unión a CD86	SEC ID N°:
Bucle similar a CDR 2			
L	58/8	A,N,Q	19,21
L	61/11	A	22
Bucle similar a CDR 3			
K	93/1	V	23
L	104/12	H,Y	24,25

Tabla 3

TS	Posición en la Cadena del Polipéptido/Posición en el Bucle similar a CDR	Sustituciones candidatas de alta afinidad para la unión a CD 80/ Sustituciones neutras para la unión a CD86	SEC ID N°:
Bucle similar a CDR 1			
T	30/5	E	26
Bucle similar a CDR 2			
M	54/4	R	27
G	55/5	P	28
E	57/7	P	29
L	58/8	E,P,Y	30,31,32
L	61/11	F	33
Bucle similar a CDR 3			
L	104/12	I	34

Tabla 4

TS	Posición en la Cadena del Polipéptido/Posición en el Bucle similar a CDR	Sustituciones de alta afinidad para la unión a CD80/ Sustituciones de baja afinidad para la unión a CD86	SEC ID N°:
Bucle similar a CDR 3			
K	93/1	I	35

Tabla 5

TS	Posición en la Cadena del Polipéptido/Posición en el Bucle similar a CDR	Sustituciones candidatas de alta afinidad para la unión aCD80 la unión a CD 80/Sustituciones de baja afinidad para la unión a CD86	SEC ID N°:
Bucle similar a CDR 2			
L	58/8	H,K	36,37
D	62/12	H	38

Tabla 6

TS	Posición en el Polipéptido Cadena/Posición en Bucle similar a CDR	Sustituciones neutras para la unión a CD80/ Sustituciones de alta afinidad para la unión a CD86	SEC ID N°:
Bucle similar a CDR 2			
M	54/4	W,Y	39,40

Tabla 7

TS	Posición en la Cadena Polipeptídica/Posición en el bucle similar a CDR	Sustituciones candidatas neutras para la unión aCD80/ Sustituciones de alta afinidad Para la unión a CD86	SEC ID N°:
Bucle similar a CDR 1			
R	33/8	D	41
Bucle similar a CDR 2			
L	61/11	W	42

Tabla 8

TS	Posición en la Cadena del Polipéptido/Posición en el Bucle similar a CDR	Sustituciones de baja afinidad para la unión a CD80/ Sustituciones de Alta afinidad para la unión a CD86	SEC ID N°:
Bucle similar a CDR 1			
A	29/4	K	43
Bucle similar a CDR 2			
T	51/1	N	44
M	53/3	W	45
Bucle similar a CDR 3			
L	96/4	K,R	46,47

Tabla 9

TS	Posición en la Cadena Polipeptídica/Posición en el bucle similar a CDR	Sustituciones neutras para la unión a CD80 y CD86	SEC ID N°:
Bucle similar a CDR 1			
G	27/2	A	48
Bucle similar a CDR 2			
Y	52/2	F	49
N	56/6	T	50
Bucle similar a CDR 3			
L	104/12	M	51

Tabla 10

TS	Posición en la Cadena del Polipéptido/Posición en el Bucle similar a CDR	Sustituciones candidatas neutras para la unión aCD80 y a CD86	SEC ID N°:
Bucle similar a CDR 1			
P	26/1	I, L, M, Q, T, V	52,53,54,55,56,57
K	28/3	R	58
A	29/4	P,S	59,60
T	30/5	H, M, S	61,63
V	32/7	E	64
R	33/8	P	65
Bucle similar a CDR 2			
T	51/1	A	66
Y	52/2	H, M,W	67,68,69
M	53/3	D	70
M	54/4	D, G, H, L	71,72,73,74
G	55/5	D,H,T	75,76,77
N	56/6	A, F, G, H, I, K, L, M, Q,R,S,V,Y	78 a 90, respectivamente
E	57/7	A, D, H, K, M, N, Q, R, S,T,V	91 a 101, respectivamente
L	58/8	I,R,T	102,103,104
T	59/9	I, M,N,Q,R,S,V	105 a 111, respectivamente
L	61/11	E,I, M,T,V	112,113,114,115,116
D	62/12	R	117
D	63/13	E, G, H, T	118,119,120,121
Bucle similar a CDR 3			
K	93/1	G	122
V	94/2	G,I	123,124
E	95/3	W	125
P	99/7	H,T,L	126,127,128
Y	102/10	T	129

Tabla 11

TS	Posición en la Cadena del Polipéptido/Posición en el Bucle similar a CDR	Sustituciones neutras para la unión a CD80/ sustituciones de baja afinidad para la unión a CD86	SEC ID N°:
Bucle similar a CDR 1			
K	28/3	Y	130

Tabla 12

TS	Posición en la Cadena del Polipéptido/Posición en el Bucle similar a CDR	Sustituciones candidatas neutras para CD80 la unión a CD 80/ sustituciones de baja afinidad para la unión a CD86	SEC ID N°:
Bucle similar a CDR 1			
P	26/1	N	131
G	27/2	I,Q,W	132,133,134
K	28/3	E,I, M,P,Q,V	135 a 140, respectivamente
T	30/5	I,L	141,142
Bucle similar a CDR 2			
M	53/3	E,L,N	143,144,145
M	54/4	A,Q,S	146,147,148
L	58/8	D,V	149,150
T	59/9	H,K,L,P	151,152,153,154
L	61/11	D,G,Q,R	155,156,157,158
D	62/12	A,E,S	159,160,161
D	63/13	Q,S	162,163
Bucle similar a CDR 3			
K	93/1	R	164

Tabla 13

TS	Posición en la Cadena del Polipéptido/Posición en el Bucle similar a CDR	Sustituciones candidatas de baja afinidad para la unión a CD80/ Sustituciones neutras para la unión a CD86	SEC ID N°:
Bucle similar a CDR 1			
P	26/1	R	165
G	27/2	D,P	166,167
A	29/4	N	168
T	30/5	K	169
E	31/6	D,G,P,R,T	170,171,172,173,174
V	32/7	G,H,T	175,176,177
R	33/8	E,G,LM,N,Q,W,Y	178 a 185, respectivamente
Bucle similar a CDR 2			
T	51/1	E,G,I,V	186,187,188,189
Y	52/2	A,D,I,K,L,Q,R,S,T	190 a 198, respectivamente
M	53/3	H,P,S	199,200,201
G	55/5	A,I,L,N,Q,R,Y	202 a 208, respectivamente
E	57/7	G,I,W,Y	209,210,211,212
T	59/9	D,G,Y	213,214,215
F	60/10	D,G,H,L	216,217,218,219
D	62/12	G,I,W	220,221,222
D	63/13	A,Y	223,224
Bucle similar a CDR 3			
K	93/1	D,H,N,P,W	225,226,227,228,229
V	94/2	A,D,H,N,P,R,T,W	230 a 237, respectivamente
E	95/3	G,I,K,P,Q,R,S,T,V,Y	238 a 247, respectivamente
L	96/4	A,G,H, M,P,Q	248 a 253, respectivamente
M	97/5	D,G,I,N,S,V	254 a 259, respectivamente
P	99/7	I, M, W, Y	260,261,262,263
P	100/8	H,L,T,V,W	264,265,266,267,268
P	101/9	L	269
Y	102/10	H	270
Y	103/Tr	H,L,P,T	271,272,273,274
L	104/12	P	275

Tabla 14

ES 2 550 060 T3

n.º Fila,	TS	Posición en el Polipéptido Cadena/Posición en el Bucle similar a CDR	Sustituciones	SEC ID N.º:
Bucle similar a CDR 3				
1	L	104/12	E	276
Bucle similar a CDR 1				
2	G	27/2	H,T	277,278
3	K	28/3	G,N,S	279,280,281
Bucle similar a CDR 2				
4	M	54/4	K	282
5	L	61/11	P	283
Bucle similar a CDR 1				
6	G	27/2	S	284
Bucle similar a CDR 1				
7	A	29/4	T,W,Y	285,286,287
Bucle similar a CDR 2				
8	T	51/1	S	288
Bucle similar a CDR 1				
9	T	30/5	G	289
Bucle similar a CDR 1				
10	P	26/1	H,K,S	290,291,292
11	A	29/4	G,V	293,294
12	T	30/5	A,D,N,Q,Y	295,296,297,298,299
Bucle similar a CDR 2				
13	M	53/3	V,I	300-301
14	M	54/4	V	302
15	G	55/5	E	303
16	N	56/6	D	304
17	L	58/8	S	305
18	T	59/9	A	306
19	D	62/12	N	307
Bucle similar a CDR 3				
20	K	93/1	E	308
21	Y	98/6	I	309
22	L	104/12	Q,W	310-311

Tabla 15

n.º Serie,	TS	Posición en la Cadena del Polipéptido /Posición en el Bucle similar a CDR	Sustituciones	SEC ID N°:
Bucle similar a CDR 1				
23	P	26/1	A	312
24	G	27/2	V	313
25	K	28/3	A,D	314-315
26	V	32/7	I	316
Bucle similar a CDR 1				
27	G	27/2	R	317
28	A	29/4	O	318
29	T	30/5	R	319
Bucle similar a CDR 2				
30	D	63/13	K	320
Bucle similar a CDR 3				
31	K	93/1	S	321
32	Y	98/6	P	322
33	P	100/8	A	323
34	L	104/12	D,S,V	324,325,326

Tabla 15, continuación

SEC ID NO.	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470	471	472	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483	484	485	486	487	488	489	490	491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512	513	514	515	516	517	518	519	520	521	522	523	524	525	526	527	528	529	530	531	532	533	534	535	536	537	538	539
---------------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Tabla 16-1

SEC ID 60	26	27	28	29	30	31	32	33	SEC ID 60	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	SEC ID 60	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54			
2	P	G	K	A	T	E	V	R	3	T	Y	N	M	G	X	E	L	T	F	L	D	4	K	V	E	L	M	Y	P	P	P	Y	Y	L
2									3													355												E
2									3													356												S
2									3													357												T
2									3													358												A
2									3													359												W
2									3													360												Q
2									3													361												K
2									3													362												R
2									3													363												G
2									3													364												D
365				G					3													365												E
367				N					3													366												E
368			Y						3													367												E
369			L						3													368												E
370			W						3													369												E
371			T						3													370												E
372	K	R	G	V	Q				3													4												
373	Y	T	G	Y	G				3													4												
374	Y	R	N	Q	Q				3													4												

Tabla 16-2

SERC ID NO	25	27	28	29	30	31	32	33	SERC ID NO	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	SERC ID NO	83	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104
2	P	G	K	A	T	E	V	R	2	T	Y	W	M	G	N	E	L	T	F	L	D	D	4	K	V	E	L	M	Y	P	P	P	Y	Y	L
366	P	Y	D	G	Q				3														4												
367	H	V	S	R	R				3														4												
2									3														368				A								
2									3														369					A							
2									3														370						A						
2									3														371							A					
2									3														372								A				
2									3														373									A			
2									3														374					D							
2									3														375					E							
2									3														376					F							
2									3														377					G							
2									3														378					H							
2									3														379					I							
2									3														380					K							
2									3														381					L							
2									3														382					M							
2									3														383					N							
2									3														384					P							

Tabla 16-3

SEC ID	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	SEC ID	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	SEC ID	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	SEC ID	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	SEC ID	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
2	P	G	K	A	T	E	V	R						3	T	Y	M	N	G	N	E	L	T	F	L	D	D								401	X	Y	E	L	M	T	P	P	P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									

Tabla 16-4

[illegible]**Tabla 16-5**

SEC ID NO	25	26	27	28	29	30	31	32	33	SEC ID NO	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	SEC ID NO	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54			
2	P	G	K	A	T	E	V	R	3	T	Y	M	N	G	H	E	L	T	F	L	O	D	4	K	V	E	L	M	Y	P	P	P	Y	I	L
425				N		I			437				K	O								440													E
425				N		I			438					O								4													
426						I			438					O								4													
426						I			437				K	O								4													
427	H					I			439					E	O							4													
427	H					I			437				K	O								4													
428				D		I			440					E	O							4													
429	H			D		I			439					E	O							4													
430	H			N		I			437				K	O								4													
431	H			N					439					E	O							4													
431	H			N					441				V	E	O							4													
432	H	N		A		I			442				K	E	O							4													
433	H	N		D		I			443					E	E	O						4													
433	H	N		D		I			444				V	E	O						K	4													
2									445										X			4													
2									3													450			F										
2									3													449													E
434				I					3													4													
435							F		3													4													
2									446	C												4													
2									447	K												4													
2									3													451			M										
436									448									Y				449													E

Tabla 16-6

	1	2	3	4
123456789	0123456789	0123456789	0123456789	0123456789
MHVAQPAVV	LASSRGIA SF	VCEYAS <u>PGKA</u>	<u>TEVR</u> VTVL RQ	ADSQVTEVCA
5	6	7	8	9
0123456789	0123456789	0123456789	0123456789	0123456789
<u>ATYMMGNELT</u>	<u>FLDD</u> SICTGT	SSGNQVNLT I	QGLRAMDTGL	YICK <u>VELMYP</u>
1	1	1		
0	1	2		
0123456789	0123456789	01234		
<u>PPYYL</u> GIGNG	TQIYVIDPEP	CPDSD		

FIGURA 1A

Bucles similares a CDR n°.	Secuencia	SEC ID N°.
1	PGKATEVR	2
2	TYMMGNELTFLDD	3
3	KVELMYPPYYL	4

FIGURA 1B

		1	2	3	4
	123456789	0123456789	0123456789	0123456789	0123456789
hCTLA-4	MHVAQPAVV	LASSRGIASF	VCEYASPGKA	TEVRVTVLRQ	ADSQVTEVCA
Abatacept	MHVAQPAVV	LASSRGIASF	VCEYASPGKA	TEVRVTVLRQ	ADSQVTEVCA
	5	6	7	8	9
	0123456789	0123456789	0123456789	0123456789	0123456789
hCTLA-4	ATYMMGNELT	FLDDSICTGT	SSGNQVNLTI	QGLRAMDTGL	YICKVELMYP
Abatacept	ATYMMGNELT	FLDDSICTGT	SSGNQVNLTI	QGLRAMDTGL	YICKVELMYP
	1	1	1	1	1
	0	1	2	3	4
	0123456789	0123456789	0123456789	0123456789	0123456789
hCTLA-4	PPYYLGIGNG	TQIYVIDPEP	CPDSDFLWLI	LAAVSSGLFF	YSFLLTAVSL
Abatacept	PPYYLGIGNG	TQIYVIDPEP	CPDSDQEPKS	SDKTHTSPPS	PAPELLGGSS
Humano			VEPKS	CDKTHTCPFC	PAPELLGGPS
	1	1	1	1	1
	5	6	7	8	9
	0123456789	0123456789	0123456789	0123456789	0123456789
hCTLA-4	SKMLKKRSPL	TTGVYVKMPP	TEPECEKQFO	PYFIPIN	
Abatacept	VFLFPPKPKD	TLMISRTPEV	TCVVVDVSHE	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT
Fcγ1 Humano	VFLFPPKPKD	TLMISRTPEV	TCVVVDVSHE	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT
	2	2	2	2	2
	0	1	2	3	4
	0123456789	0123456789	0123456789	0123456789	0123456789
Abatacept	KPREEQYNST	YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY	KCKVSNKALP	APIEKTISKA
Fcγ1 Humano	KPREEQYNST	YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY	KCKVSNKALP	APIEKTISKA
	2	2	2	2	2
	5	6	7	8	9
	0123456789	0123456789	0123456789	0123456789	0123456789
Abatacept	KGQPREPQVY	TLPPSRDELT	KNQVSLTCLV	KGFYPSDIAV	ENESNGQOPEN
Fcγ1 Humano	KGQPREPQVY	TLPPSRDELT	KNQVSLTCLV	KGFYPSDIAV	ENESNGQOPEN
	3	3	3	3	3
	0	1	2	3	4
	0123456789	0123456789	0123456789	0123456789	0123456789
Abatacept	NYKTTPPVLD	SDGSFFLYSK	LTVDKSRNQQ	GNVFSCSVMH	EALHNHYTQK
Fcγ1 Humano	NYKTTPPVLD	SDGSFFLYSK	LTVDKSRNQQ	GNVFSCSVMH	EALHNHYTQK
	3				
	5				
	01234567				
Abatacept	SLSLSPGK				
Fcγ1 Humano	SLSLSPGK				

FIGURA 1C

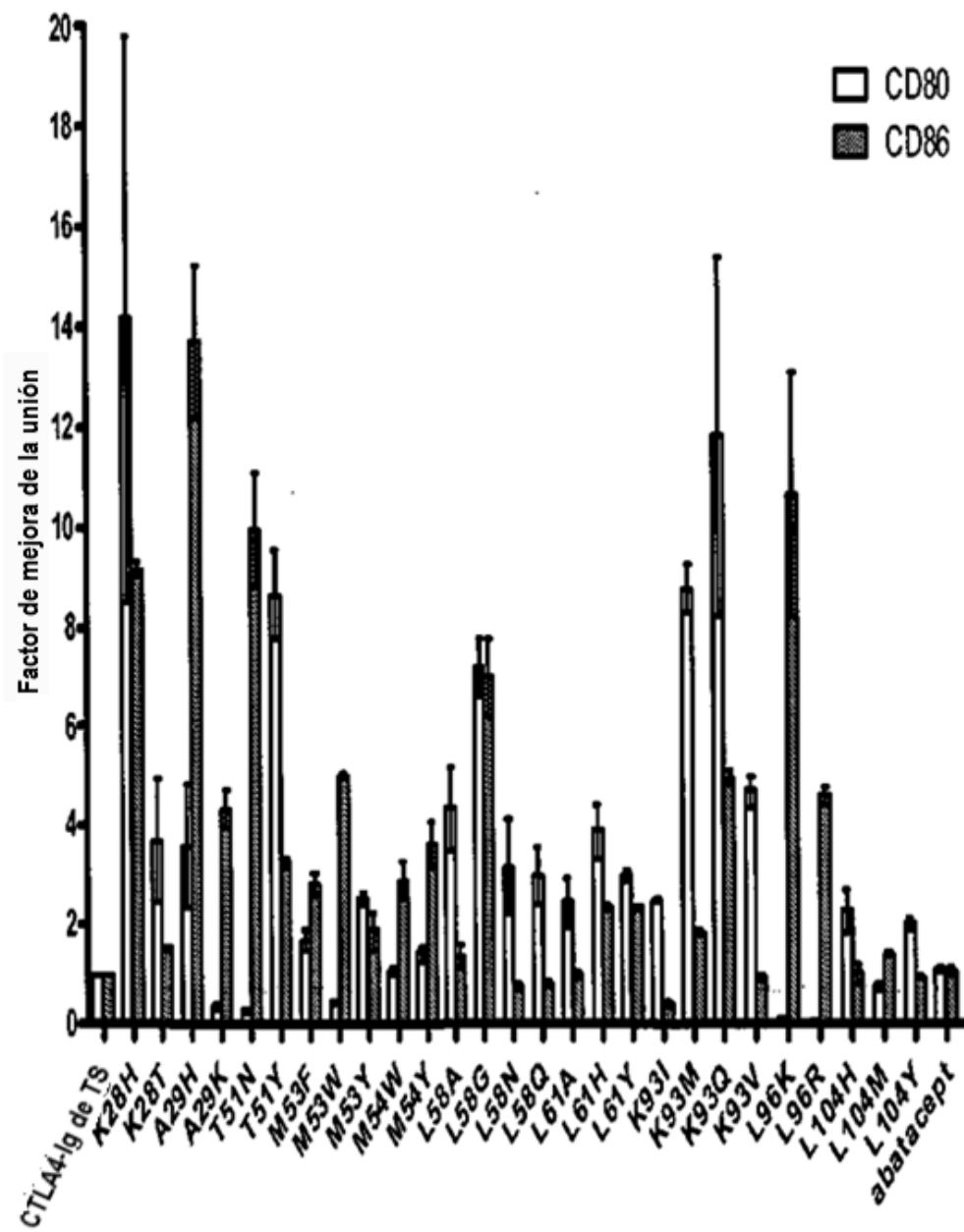


Figura 2A

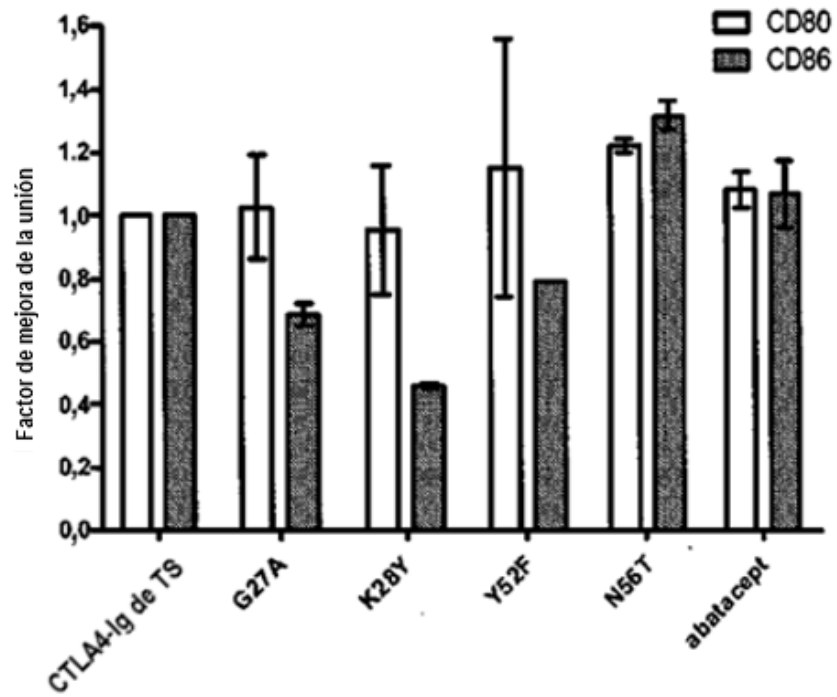


Figura 2B

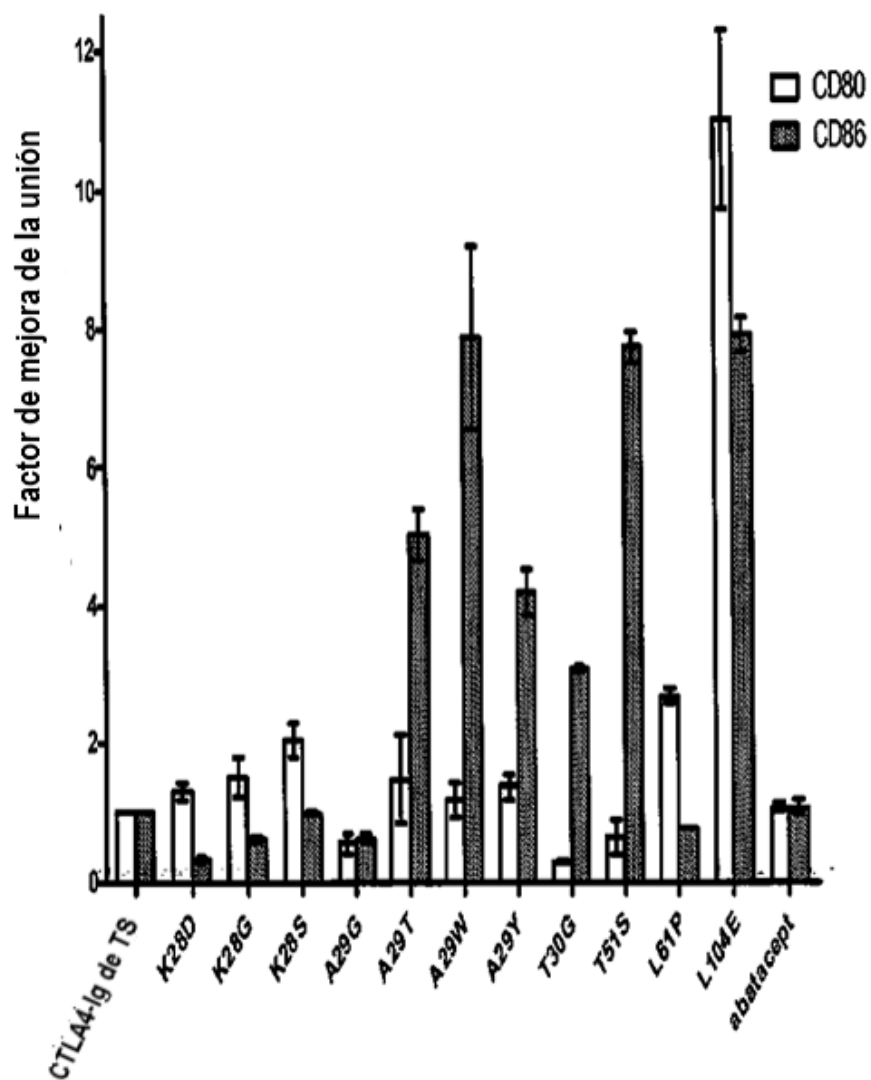


Figura 3

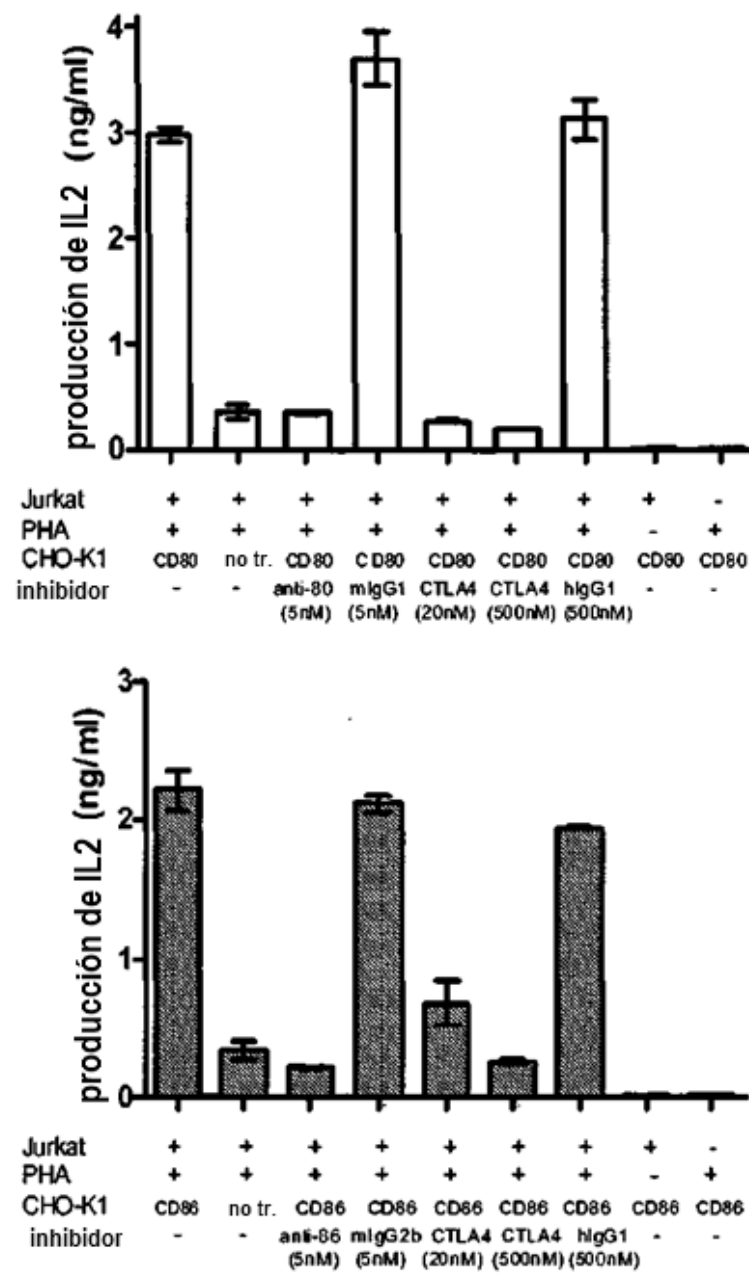


Figura 4A

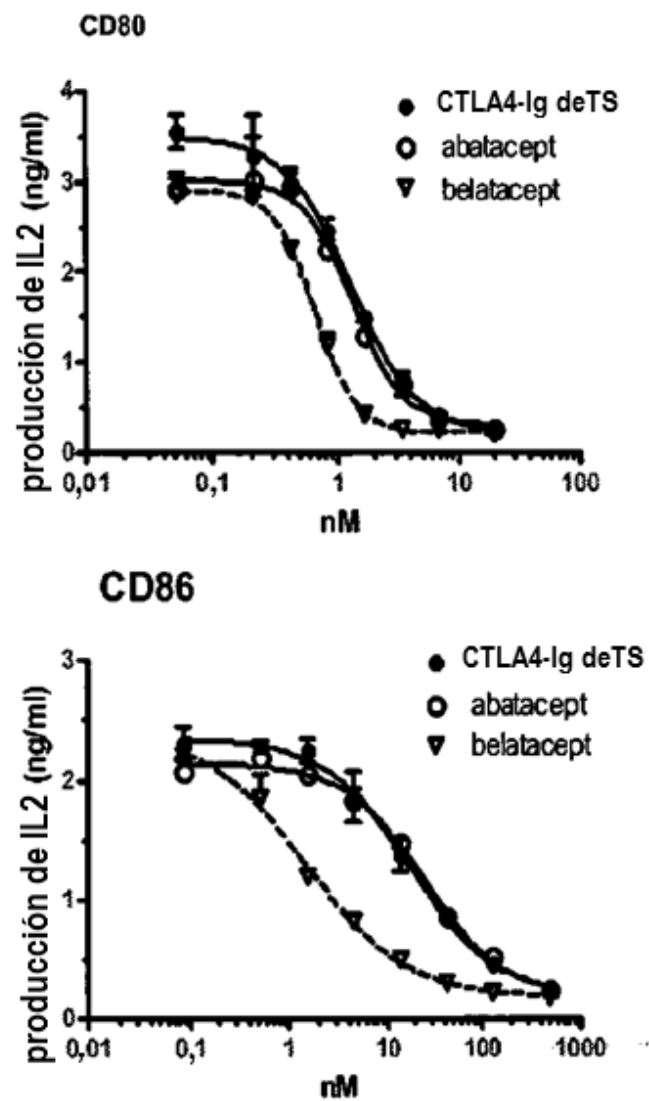


Figura 4B

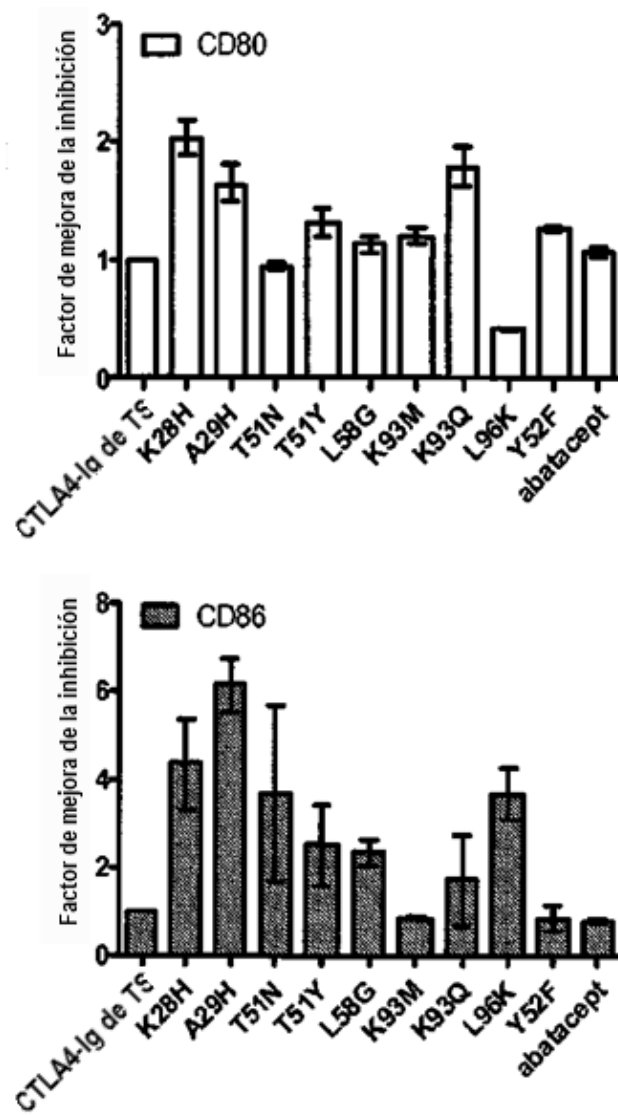


Figura 4C

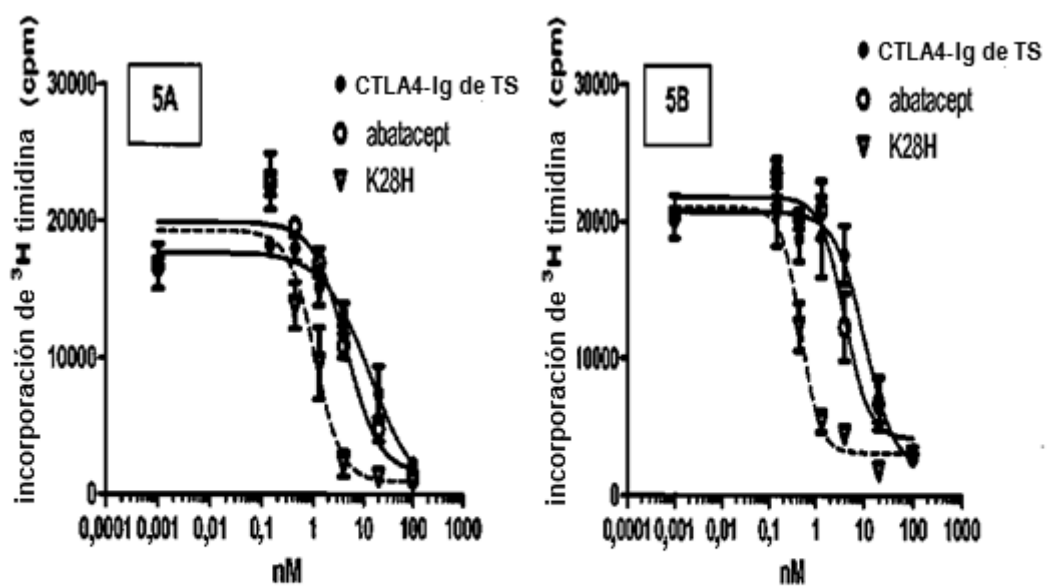


Figura 5

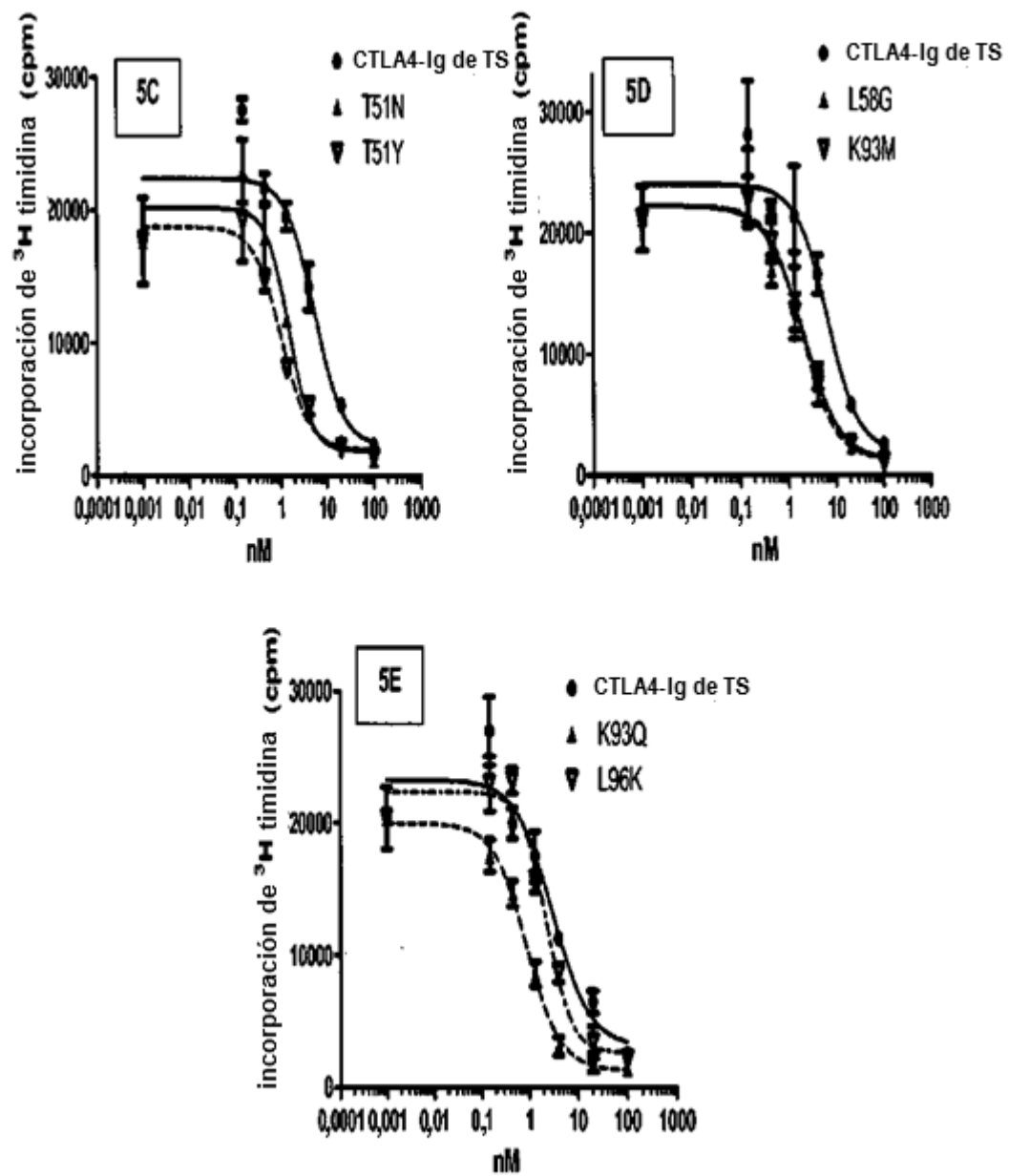


Figura 5, continuación

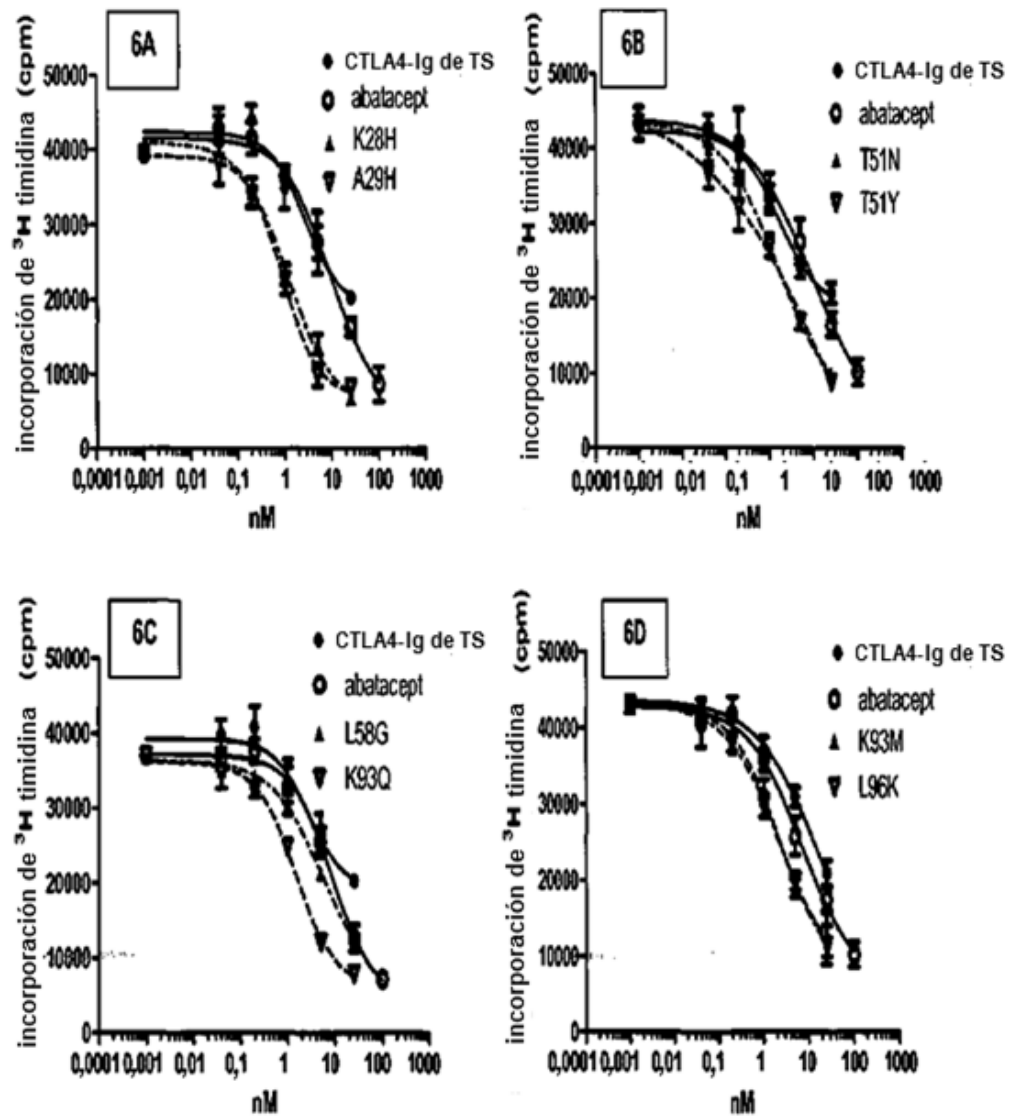


Figura 6