

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 286**

51 Int. Cl.:

C07K 7/08 (2006.01)
C07K 14/475 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
A61K 51/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2004 E 10185426 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2284180**

54 Título: **Usos de péptidos que se unen específicamente al receptor del HGF (cMet)**

30 Prioridad:

03.03.2003 US 451588 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.01.2016

73 Titular/es:

DYAX CORP. (50.0%)
55 Network Drive
Burlington, MA 01803, US y
BRACCO SUISSE SA (50.0%)

72 Inventor/es:

SATO, AARON K.;
DRANSFIELD, DANIEL T.;
LADNER, ROBERT C. y
NANJAPPAN, PALANIAPPA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 557 286 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

Usos de péptidos que se unen específicamente al receptor del HGF (cMet).

Antecedentes de la invención

5 El factor de crecimiento de hepatocitos (también conocido como factor de dispersión) es un factor de crecimiento multifuncional implicado en diversos procesos fisiológicos tales como la embriogénesis, la cicatrización de heridas y la angiogénesis. Se ha descubierto que el HGF, a través de interacciones con su receptor de alta afinidad (cMet), está implicado en el crecimiento, la invasión y la metástasis de tumores. De hecho, la desregulación de la expresión de cMet (por ejemplo, la sobreexpresión de cMet en epitelio neoplásico de adenomas colorrectales y en otros carcinomas en comparación con mucosa normal) y/o de su actividad, así como la hiperactividad del receptor de cMet a través de un bucle estimulador autocrino con HGF, se han demostrado en una variedad de tejidos tumorales e induce la transformación oncogénica de líneas celulares específicas.

15 En general, el HGF lo producen las células estromales, que forman parte de muchos tumores epiteliales; sin embargo, se cree que la producción de HGF por las propias células tumorales comprende la principal ruta que conduce a la hiperproliferación de tumores específicos. Los bucles estimuladores autocrinos de HGF/cMet se han detectado en gliomas, osteosarcomas y carcinomas mamarios, de próstata, de pecho, de pulmón y otros.

20 La interrupción de la interacción del HGF con el receptor cMet ralentiza la progresión tumoral en modelos animales. Además de estimular la proliferación de determinadas células cancerosas a través de la activación de cMet, el HGF también protege frente a la citotoxicidad inducida por agentes que dañan el ADN en una variedad de líneas celulares susceptibles a fenotipos hiperproliferativos (por ejemplo, cáncer de mama). Por lo tanto, evitar que el HGF se una a cMet podría predisponer determinadas células cancerosas a la citotoxicidad de determinados fármacos.

Además de los trastornos hiperproliferativos, cMet también se ha relacionado con la angiogénesis. Por ejemplo, la estimulación de cMet conduce a la producción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que, a su vez, estimula la angiogénesis. Adicionalmente, la estimulación de cMet también se ha relacionado con la promoción de la cicatrización de heridas.

25 Además de identificar el receptor cMet como objetivo terapéutico para trastornos hiperproliferativos, angiogénesis y cicatrización de heridas, la gran discrepancia entre los niveles de expresión de tejidos neoplásicos y los correspondientes normales indica que cMet es un objetivo atractivo para aplicaciones de formación de imágenes dirigidas a trastornos hiperproliferativos.

30 El documento WO 00/55199 desvela en la SEC ID N.º: 65 un polipéptido que comprende la secuencia de SEC ID N.º: 619 presente, pero el documento no proporciona ninguna función de dicho polipéptido. En Date et al. FEBS LETTERS 420 (1):1-6(1997) y en el documento US 2002/0136721 se desvelan polipéptidos que se unen a cMET que pueden usarse para la formación de imágenes médicas o diagnósticas. Estos polipéptidos difieren estructuralmente de los polipéptidos desvelados en el presente documento.

Sumario

35 La implicación del eje HGF/cMet en diversas funciones celulares, incluyendo la proliferación celular, curación de heridas y angiogénesis, que conduce a enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer, hace que la presente invención sea particularmente útil para formar imágenes en sitios importantes de hiperproliferación celular.

40 En respuesta a la necesidad de materiales y métodos mejorados para detectar, localizar, formar imágenes, medir, por ejemplo, hiperproliferación y/o angiogénesis, se ha descubierto sorprendentemente que doce clases de polipéptidos de origen no natural se unen específicamente a cMet.

El marcaje apropiado de dichos polipéptidos proporciona agentes formadores de imágenes detectables que pueden unirse, por ejemplo, a alta concentración, a células que expresan cMet o a células que presentan complejos HGF/cMet, proporcionando agentes formadores de imágenes específicos para sitios de proliferación celular y/o angiogénesis.

45 La invención en su sentido más amplio es: i) un agente para su uso en la formación de imágenes de diagnóstico *in vivo* que implica detectar un trastorno hiperproliferativo, angiogénesis o neovascularización, como se define en la reivindicación 1, y ii) un método de purificación de cMet o un complejo de cMet y HGF de una solución que lo contiene, como se define en la reivindicación 8. Solamente las realizaciones que se incluyen en las reivindicaciones 1 y 8 son realizaciones de la invención; otras realizaciones son realizaciones de la divulgación.

50 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un agente de contraste de formación de imágenes de diagnóstico que comprende un polipéptido o polipéptido multimérico que tiene la capacidad de unirse a cMet o a un complejo que comprende cMet y HGF que comprende la secuencia de aminoácidos

Cys-X₁-Gly-X₂-Pro-X₃-Phe-X₄-Cys (SEC ID n.º: 619),

Esta secuencia consenso, junto con tendencias de secuencias en los péptidos de unión a cMet identificadas a partir de la biblioteca de péptidos lineales, se usó para diseñar una biblioteca de segunda generación que se usó en una exploración secundaria. Se usaron las secuencias de ambas exploraciones para identificar las doce clases de motivos de unión a cMet que se indican en la Tabla 6.

- 5 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a modificaciones de los polipéptidos para proporcionar agentes formadores de imágenes específicos de proliferación celular y/o angiogénesis, marcando de manera detectable un polipéptido o una construcción polipeptídica multimérica, como se define en las reivindicaciones. Dicho marcado detectable puede implicar radiomarcado, marcado enzimático o marcado con quelados paramagnéticos MR o micropartículas; la incorporación en burbujas, micropartículas, microesferas, emulsiones o liposomas ultrasonido; o la conjugación con colorantes ópticos. En una realización particular, X₂ es Pro en la SEC ID N.º: 619.

- En otra realización, los polipéptidos para el uso de la invención comprenden adicionalmente péptidos flanqueantes en el N terminal y/o C terminal de uno o más aminoácidos. Por ejemplo, el polipéptido puede comprender una modificación seleccionada del grupo que consiste en: una sustitución de aminoácido, y una sustitución de enlace amida, una sustitución de D-aminoácido, un aminoácido glucosilado, una sustitución mimético disulfuro, una translocación de aminoácido, un péptido retro inverso, un peptoide, un peptoide retro inverso y un péptico sintético. Los polipéptidos se conjugan con un marcador detectable, que opcionalmente comprenden también un enlazador o espaciador entre el polipéptido y el marcador detectable. En una realización particular, el marcador detectable se selecciona del grupo que consiste en: una enzima, un compuesto fluorescente, un liposoma, un colante óptico, un ión metálico paramagnético, un agente de contraste ultrasonido y un radionuclido. En una realización particular, el marcador detectable comprende un radionuclido. Por ejemplo, el radionuclido puede ser uno o más seleccionado del grupo que consiste en: ¹⁸F, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹²³I, ⁷⁷Br, ⁷⁶Br, ^{99m}Tc, ⁵¹Cr, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁴⁷Sc, ⁵¹Cr, ¹⁶⁷Tm, ¹⁴¹Ce, ¹¹¹In, ¹⁶⁸Yb, ¹⁷⁵Yb, ¹⁴⁰La, ⁹⁰Y, ⁸⁸Y, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Dy, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁹⁷Ru, ¹⁰³Ru, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ²⁰³Pb, ²¹¹Bi, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²¹⁴Bi, ¹⁰⁵Rh, ¹⁰⁹Pd, ¹¹⁷mSn, ¹⁴⁹Pm, ¹⁶¹Tb, ¹⁷⁷Lu, ¹⁹⁸Au y ¹⁹⁹Au. En otra realización, el agente terapéutico o marcador detectable comprende adicionalmente un quelante. Por ejemplo, el quelante puede comprender un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: las fórmulas 20, 21, 22, 23a, 23b, 24a, 24b y 25. En una realización particular, el radionuclido es ^{99m}Tc o ¹¹¹In. En otra realización, el radionuclido se selecciona del grupo que consiste en: ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y, ¹⁵³Sm y ¹⁶⁶Ho. En otra realización, el marcador detectable comprende un agente de contraste ultrasonido. Por ejemplo, el agente de contraste ultrasonido puede comprender una microburbuja o un microglobo, estabilizados por fosfolípidos, que comprenden un gas, por ejemplo, un gas fluorado. En otra realización, el marcador detectable comprende un ión metálico paramagnético y un quelante. El polipéptido puede tener una K_d aparente para cMet del complejo cMet/HGF menor de aproximadamente 10 μM, menor de aproximadamente 1,0 μM, menor de aproximadamente 0,1 μM o menor de aproximadamente 1 nM.

- En una realización, la presente divulgación se refiere a un polipéptido o construcción polipeptídica multimérica que tiene la capacidad de unirse a cMet o a un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos de una de las siguientes clases: Clase III: X₁-X₂-X₃-Cys-X₄-Gly-X₅-Pro-X₆-Phe-X₇-Cys-X₈-X₉ (TN9) (SEC ID N.º: 540), en la que X₁ es Glu, Ser, Trp o Tyr; X₂ es Phe, Thr o Trp; X₃ es His, Phe o Trp; X₄ es Ala, Lys, Ser o Thr; X₅ es Pro o Trp; X₆ es Ser o Thr; X₇ es Glu o Ser; X₈ es Ile, Trp o Tyr; y X₉ es Glu, Met, Trp o Tyr; o

- Clase, IV-1: X₁-X₂-X₃-Cys-X₄-Gly-Pro-Pro-X₅-Phe-X₆-Cys-Trp-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁, (TN9) (SEC ID N.º: 541), en la que X₁ es Arg, Asp, Asn, Ile o Ser; X₂ es Leu, Ile, Phe, Trp o Val; X₃ es Asn, Gln, His, Leu, Tyr o Val; X₄ es Leu, Lys o Ser; X₅ es Ala, Ser, Thr o Trp; X₆ es Leu, Ser o Trp; X₇ es Leu, Ser o Trp; X₈ es Phe o Tyr; X₉ es Asp, Glu, Gly o Val; X₁₀ es Met, Pro, Thr o Ser; y X₁₁ es Glu o Gly; o

- Clase IV-2: X₁-X₂-X₃-X₄-Trp-X₅-Cys-X₆-Gly-Pro-Pro-Thr-Phe-Glu-Cys-Trp-X₇-X₈ (TN9) (SEC ID N.º: 542), en la que X₁ es Asp, Glu o Val; X₂ es Ala, Asp, Gly, Ser o Val; X₃ es Asp, Gly, Ser o Val; X₄ es Arg, Asn, Gly, Ser o Thr; X₅ es Gln o His; X₆ es Asn, Lys o Ser; X₇ es Ser o Trp; y X₈ es Phe o Tyr; o

- 45 Clase IX-1: Ser-Cys-X₁-Cys-X₂-Gly-Pro-Pro-Thr-Phe-Glu-Cys-Trp-Cys-Tyr-X₃-X₄-X₅ (SEC ID N.º: 546), en la que X₁ es Asn, His o Tyr; X₂ es Gly o Ser; X₃ es Ala, Asp, Glu, Gly o Ser; X₄ es Ser o Thr; y X₅ es Asp o Glu; o

Clase IX-2: Glu-X₁-Gly-Ser-Cys-His-Cys-Ser-Gly-Pro-Pro-Thr-Phe-Glu-Cys-X₂-Cys-X₃ (SEC ID N.º: 547), en la que X₁ es Ala, Glu, Gly o Ser; X₂ es Phe, Trp o Tyr; y X₃ es Phe o Tyr.

- La formación de imágenes diagnósticas in vivo, a la que se hace referencia en las reivindicaciones, puede comprender detectar cMet o un complejo que comprenda cMet y HGF en un sujeto animal o humano y la formación de imágenes de al menos una parte del sujeto animal o humano usando un polipéptido o una construcción polipeptídica multimérica marcados de manera detectable que tienen la capacidad de unirse a cMet o a un complejo que comprenda cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos Cys-X₁-Gly-X₂-Pro-X₃-Phe-X₄-Cys, en la que X₁, X₂, X₃ y X₄ pueden ser cualquier aminoácido; en la que dicho polipéptido marcado o construcción polipeptídica multimérica marcada, se administra al sujeto; y construir una imagen.

En una realización particular, el marcador se selecciona del grupo que consiste en: una enzima, un compuesto fluorescente, un agente de contraste ultrasonido, un liposoma y un colorante óptico, en el que el marcador comprende además opcionalmente un enlazador y/o un espaciador. En una realización particular, el agente de

- contraste ultrasonido es una microburbuja o un microglobo, estabilizados por fosfolípidos, que comprenden un gas, por ejemplo, un gas fluorado. En otras realizaciones, el marcador es un marcador radiactivo o un átomo metálico paramagnético, y opcionalmente comprende además un enlazador o un espaciador. En otra realización, el marcador radiactivo comprende un radionúclido seleccionado del grupo que consiste en: ^{18}F , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{123}I , ^{77}Br , ^{76}Br , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{51}Cr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{47}Sc , ^{51}Cr , ^{167}Tm , ^{141}Ce , ^{111}In , ^{166}Yb , ^{175}Yb , ^{140}La , ^{90}Y , ^{88}Y , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{165}Dy , ^{166}Dy , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{97}Ru , ^{103}Ru , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{203}Pb , ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{214}Bi , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{117}mSn , ^{149}Pm , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{198}Au y ^{199}Au . En otra realización, el marcador radiactivo comprende adicionalmente un quelante, tal como, por ejemplo, los quelantes seleccionados del grupo que consiste en: las fórmulas 20, 21, 22, 23a, 23b, 24a, 24b y 25. En otra realización, el radionúclido es $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o ^{111}In . En una realización particular, el marcador paramagnético comprende un átomo metálico paramagnético seleccionado del grupo que consiste en: Mn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Gd^{3+} , Eu^{3+} , Dy^{3+} , Pr^{3+} , Cr^{3+} , Co^{3+} , Fe^{3+} , Ti^{3+} , Tb^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Pa^{4+} y Eu^{2+} . En otra realización, el marcador paramagnético comprende adicionalmente un quelante, por ejemplo, un quelante seleccionado del grupo que consiste en: DTPA, DO3A, DOTA, EDTA, TETA, EHPG, HBED, NOTA, DOTMA, TETMA, PDTA, TTHA, LICAM, y MECAM. La detección del polipéptido marcado o de la construcción polipeptídica multimérica marcada es indicativa de un trastorno hiperproliferativo, angiogénesis o neovascularización. En realizaciones particulares, el marcador es un agente de contraste ultrasonido que comprende un gas fluorado seleccionado en el grupo de: freones SF_6 , CF_4 , C_2F_6 , C_3F_8 , C_4F_{10} , CBrF_3 , CCl_2F_2 , C_2ClF_5 , CBrClF_2 y perfluorocarbonos. En realizaciones particulares, el agente de contraste ultrasonido comprende un perfluorocarbono gaseoso que tiene la fórmula C_nF_{n+2} en la que n tiene un valor de 1 a 12.
- 20 La formación de imágenes médicas de una preparación farmacéutica de un agente de contraste que comprende al menos un polipéptido o una construcción polipeptídica multimérica, que tienen la capacidad de unirse a cMet o a un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende Cys-X₁-Gly-X₂-Pro-X₃-Phe-X₄-Cys (SEC ID N.º: 619), en la que X₁, X₂, X₃ y X₄ pueden ser cualquier aminoácido, puede comprender la formación de imágenes del agente de contraste mediante un método seleccionado del grupo que
- 25 consiste en: formación de imágenes por resonancia magnética, formación de imágenes ultrasonido, formación de imágenes ópticas, formación de imágenes sonoluminiscentes, formación de imágenes fotoacústicas y formación de imágenes nucleares.
- En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de purificación de cMet o de un complejo cMet y HGF, a partir de una solución que lo contenga, que comprenda las etapas de
- 30 a) poner en contacto la solución con al menos un polipéptido o polipéptido multimérico que tenga la capacidad de unirse a cMet o a un complejo que comprenda cMet y HGF que comprenda la secuencia de aminoácidos Cys-X₁-Gly-X₂-Pro-X₃-Phe-X₄-Cys (SEC ID N.º: 619), en la que X₁, X₂, X₃ y X₄ pueden ser cualquier aminoácido, inmovilizado en un sustrato sólido; y
- b) separar dicho polipéptido o polipéptido multimérico de la solución.
- 35 **Breve descripción de los dibujos**
- Las figura 1A-1C son representaciones de miméticos, que pueden emplearse para imitar motivos estructurales y características de giro en un péptido y, simultáneamente, proporcionar estabilidad a la proteólisis y potenciar otras propiedades (estructura 1A: Hart, S. y Eitzkorn, F., 1999. J. Org. Chem., 64:2998-2999; estructura 1B: Hanessian, S. y McNaughton-Smith, G., "Synthesis of a Versatile Peptidomimetic Scaffold" en Methods in Molecular Medicine, vol. 40 23: Peptidomimetics Protocols, W. Kazmierski, Ed. (Humana Press Inc., Totowa, N.J., 1999), capítulo 10, pág. 161-174; estructura 1C: documento WO 01/16135.
- La figura 2 es una representación de los aminoácidos (4), que contienen una función aminoalcohol, y (5), que contienen una función alcoxi-amino.
- 45 La figura 3 es una representación que ilustra la ciclación de la cisteína con una función bromoacetamida lateral (este procedimiento se denomina en el presente documento "esquema 1").
- La figura 4 es una representación que muestra la ciclación intramolecular de funciones aminomercapto y funciones aldehído próximas situadas adecuadamente para proporcionar tiazolidinas que dan lugar a la formación de un péptido bicíclico, uno de cuyos anillos es el formado por los residuos de la cadena principal y siendo el segundo anillo el anillo tiazolidina (este procedimiento se denomina en el presente documento "esquema 2").
- 50 La figura 5 es una representación que muestra cómo una función lactama, disponible mediante acoplamiento intramolecular a través de reactivos de acoplamiento de péptidos estándar (tales como HATU, PyBOP, etc.), puede actuar como sustituta del enlace disulfuro. Se muestra el enfoque de Dde/Dmab (y se denomina en el presente documento "esquema 3").
- La figura 6 es una representación que muestra la reacción de Grubbs (denominada en el presente documento "esquema 4").
- 55 La figura 7A y 7B son estructuras químicas de restos fosfolípido.

Las figura 8A-F representan estructuras de quelantes de metales preferidos.

La figura 9 es una representación esquemática de la estrategia de selección que se empleó para identificar polipéptidos de unión de cMet. TEA = trietilamina, Infección con perlas = captura de fagos no eluidos que permanecían unidos a las perlas de cMet-Fc/proteína-A.

5 La figura 10 (cancelada).

La figura 11 muestra un diagrama esquemático para la preparación de la SEQ ID NO: 514 conjugada con un resto 6-PnAO-Glut (denominado en el presente documento "esquema 5").

La figura 12 muestra un diagrama esquemático para la preparación de un heterodímero que contiene las SEQ ID NO: 514 y 515 unidas mediante un enlazador K(PnAO6-Glut) (denominado en el presente documento "esquema 5").

10 Las figura 13A-13C muestran las estructuras químicas de tres heterodímeros como sigue: la figura 13A muestra la SEQ ID NO:514 enlazada a la SEQ ID NO:515 (Ac-GSPEMCMMPFLYPCNHHAPGGGK{PnAO6-Glut-K[Ac-GSFFPCWRIDRFGYCHAN-APGGGKJJ-Glut]-NH2}-NH2); la figura 13B muestra la SEQ ID NO: 515 enlazada a la SEQ ID NO:516 (Ac-GSFFPCWRIDRFGY-CHANAPGGGK{PnAO6-Glut-K[Ac-AQEWERYFVDGFWGWSWFGIPHGGGK(JJ-Glut)-NH2]}-NH2); y la figura 13C muestra la SEQ ID NO:514 enlazada
 15 a la SEQ ID NO:517 (Ac-GSPEMCMMPFLYPCNHHAPGGGK{PnAO6-Glut-K[Ac-GDYSECFEPDSFEVKCYDRDPGGGK(JJ-Glut)-NH2]}-NH2).

La figura 14 es una representación gráfica de datos que muestran la unión de derivados de la SEQ ID NO: 514 con diferente longitud espaciadora y biotina. Los derivados tienen ninguno, uno y dos espaciadores J respectivamente entre la secuencia objetivo y la biotina.

20 **Descripción detallada**

La presente invención proporciona nuevas fracciones de unión que se unen al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos ("HGFr" o "cMet") para su uso como se define en las reivindicaciones. Dichas fracciones de unión hacen posible la detección, formación de imágenes y localización eficiente de células que presentan expresión de cMet regulada positivamente y unión de HGF a cMet. Dichas células activadas son iniciadores de proliferación celular, y por tanto los polipéptidos descritos en el presente documento proporcionan un medio para detectar, monitorizar y localizar sitios de proliferación. En particular, las fracciones de unión de la presente invención, que son polipéptidos y construcciones polipeptídicas multiméricas, cuando sea apropiado marcadas y como se define en las reivindicaciones son útiles para detectar, formar imágenes y localizar tumores u otros trastornos proliferativos que resultan de la proliferación celular mal regulada (por ejemplo, cancer). Por tanto, los polipéptidos y construcciones polipeptídicas multiméricas de unión pueden usarse para formar diversos agentes de diagnóstico para diagnosticar crecimiento de tumores neoplásicos u otros trastornos proliferativos, como se define en las reivindicaciones.

Inicialmente, se aislaron polipéptidos de unión a cMet específicos de acuerdo con la presente divulgación mediante rastreo de colecciones de presentación en fagos, es decir, poblaciones de bacteriófagos transformadas para que expresen un péptido exógeno en su superficie. Con el fin de aislar nuevos restos de unión polipeptídicos para un objetivo en particular, tal como cMet, el rastreo de grandes colecciones de péptidos, por ejemplo, usando técnicas de presentación en fago, es especialmente ventajoso, en cuanto que se pueden probar cantidades muy grandes (por ejemplo, 5×10^9) de agentes de unión potenciales y aislar agentes de unión satisfactorios en un periodo de tiempo corto.

Con el fin de preparar una colección de fagos de presentación de polipéptidos para rastrearla en busca de polipéptidos de unión tales como polipéptidos de unión a cMet y/o polipéptidos que se unen a un complejo que comprende HGF unido a cMet, se selecciona un dominio de unión candidato para que sirva de molde estructural para los péptidos que se quieren presentar en la colección. La colección de fagos se compone de una multiplicidad de análogos del dominio original o molde. El molde del dominio de unión puede ser una proteína natural o artificial, o una región o dominio de una proteína. El molde del dominio de unión puede seleccionarse basándose en el conocimiento de una interacción conocida entre el molde del dominio de unión y el objetivo de unión, pero esto no es crucial. De hecho, no es esencial que el dominio seleccionado actúe como molde para la colección o que tenga afinidad alguna por el objetivo; su propósito es proporcionar una estructura a partir de la cual puede generarse una multiplicidad (colección) de polipéptidos de estructura similar (análogos), multiplicidad de análogos que incluirá uno o más análogos que muestren las propiedades de unión deseadas (y cualquier otra propiedad que se haya buscado en el rastreo).

En la selección del dominio de unión original o molde sobre el que basar las secuencias de aminoácidos variegadas de la colección, una consideración importante es cómo se presentarán los dominios peptídicos variegados al objetivo, es decir, en qué conformación se pondrán en contacto los análogos peptídicos con el objetivo. En metodologías de presentación en fago, por ejemplo, los análogos se generan por inserción de ADN artificial que codifica los análogos en el fago, dando lugar a la presentación del análogo en la superficie del fago. Tales colecciones de fagos, tales como el fago M13, que presentan una amplia variedad de polipéptidos diferentes, pueden prepararse usando técnicas como las descritas, por ejemplo, en Kay y otros, Phage Display of Peptides and

Proteins: A Laboratory Manual (Academic Press, Inc., San Diego, 1996) y en el documento US 5223409 (Ladner y otros).

5 En el aislamiento de los polipéptidos específicos de acuerdo con la presente divulgación, se rastrearon inicialmente siete colecciones de péptidos cíclicos (o "de bucle"), denominadas TN6, TN7, TN8, TN9, TN10, TN11, TN12, y una colección lineal, denominada LN20. Cada colección se construyó para la expresión de polipéptidos diversificados en el fago M13. Las siete colecciones que tienen una denominación "TN" se diseñaron para que presentaran un bucle de péptido exógeno variegado de 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 aminoácidos, respectivamente, en la superficie del fago M13, en el extremo amino de la proteína III. Las colecciones se denominan TN6 (con una diversidad potencial de $3,3 \times 10^{12}$ secuencias de aminoácidos), TN7 (con una diversidad potencial de $1,2 \times 10^{14}$ secuencias de aminoácidos), 10 TN8 (con una diversidad potencial de $2,2 \times 10^{15}$ secuencias de aminoácidos), TN9 (con una diversidad potencial de $4,2 \times 10^{16}$ secuencias de aminoácidos), TN10 (con una diversidad potencial de $3,0 \times 10^{16}$ secuencias de aminoácidos), TN11 (con una diversidad potencial de $1,5 \times 10^{19}$ secuencias de aminoácidos), TN12 (con una diversidad de secuencias de $4,6 \times 10^{19}$) y LN20 (con una diversidad potencial de $3,8 \times 10^{25}$ secuencias de aminoácidos).

15 La colección TN6 se construyó para presentar un único bucle de unión de microproteína contenido en un molde de 12 aminoácidos. La colección TN6 utilizó una secuencia molde de Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Cys - Xaa5 - Xaa6 - Xaa7 - Xaa8 - Cys - Xaa10 - Xaa11 - Xaa12 (SEQ ID NO: 612). Los aminoácidos en las posiciones 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10 y 11 del molde se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys). Los aminoácidos de las posiciones 1 y 12 del molde se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys), ácido glutámico (Glu), 20 isoleucina (Ile), lisina (Lys), metionina (Met) y treonina (Thr).

La colección TN7 se construyó para presentar un único bucle de unión de microproteína contenido en un molde de 13 aminoácidos. La colección TN7 utilizó una secuencia molde de Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Cys - Xaa5 - Xaa6 - Xaa7 - Xaa8 - Xaa9 - Cys - Xaa1 - Xaa12 - Xaa13 (SEQ ID NO: 613). Los aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12 y 13 del molde se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys).

25 La colección TN8 se construyó para presentar un único bucle de unión de microproteína contenido en un molde de 14 aminoácidos. La colección TN8 utilizó una secuencia molde de Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Cys - Xaa5 - Xaa6 - Xaa7 - Xaa8 - Xaa9 - Xaa10 - Cys - Xaa12 - Xaa13 - Xaa14 (SEQ ID NO: 614). Los aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13 y 14 del molde se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys).

30 La colección TN9 se construyó para presentar un único bucle de unión de microproteína contenido en un molde de 15 aminoácidos. La colección TN9 utilizó una secuencia molde de Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Cys - Xaa5 - Xaa6 - Xaa7 - Xaa8 - Xaa9 - Xaa10 - Xaa11 - Cys - Xaa13 - Xaa14 - Xaa15 (SEQ ID NO: 615). Los aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14 y 15 del molde se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys).

35 La colección TN10 se construyó para presentar un único bucle de unión de microproteína contenido en un molde de 16 aminoácidos. La colección TN10 utilizó una secuencia molde de Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Cys - Xaa5 - Xaa6 - Xaa7 - Xaa8 - Xaa9 - Xaa10 - Xaa11 - Xaa12 - Cys - Xaa14 - Xaa15 - Xaa16 (SEQ ID NO: 616). Los aminoácidos en las posiciones 1, 2, 15 y 16 del molde se variaron para permitir cualquier aminoácido seleccionado de un grupo de 10 aminoácidos: D, F, H, L, N, P, R, S, W o Y). Los aminoácidos en las posiciones 3 y 14 del molde se variaron para permitir cualquier aminoácido seleccionado de un grupo de 14 aminoácidos: A, D, F, G, H, L, N, P, Q, R, S, V, W o 40 Y). Los aminoácidos en las posiciones 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 del molde se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys).

45 La colección TN11 se construyó para presentar un único bucle de unión de microproteína contenido en un molde de 17 aminoácidos. La colección TN11 utilizó una secuencia molde de Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Cys - Xaa5 - Xaa6 - Xaa7 - Xaa8 - Xaa9 - Xaa10 - Xaa11 - Xaa12 - Xaa13 - Cys - Xaa15 - Xaa16 - Xaa17 (SEQ ID NO: 617). Los aminoácidos en las posiciones de 1 a 3, de 5 a 13 y de 15 a 17 del molde se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys).

50 La colección TN12 se construyó para presentar un único bucle de unión de microproteína contenido en un molde de 18 aminoácidos. La colección TN12 utilizó una secuencia molde de Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Cys - Xaa5 - Xaa6 - Xaa7 - Xaa8 - Xaa9 - Xaa10 - Xaa11 - Xaa12 - Xaa13 - Xaa14 - Cys - Xaa16 - Xaa17 - Xaa18 (SEQ ID NO: 618). Los aminoácidos en las posiciones 1, 2, 17 y 18 del molde se variaron para permitir cualquier aminoácido seleccionado de un grupo de 12 aminoácidos: A, D, F, G, H, L, N, P, R, S, W o Y). Los aminoácidos en las posiciones 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 16 se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys).

55 La colección LN20 se construyó para presentar múltiples péptidos lineales en la superficie de un fago. Sin embargo, cada fago presenta múltiples copias de la misma secuencia. Por lo tanto, un único fago presentará, por ejemplo, cinco copias de una secuencia en particular, un fago diferente presentará, por ejemplo, cinco copias de una secuencia diferente, etc. Los péptidos lineales se proporcionan en un molde de 20 aminoácidos. Los aminoácidos en cada posición del molde se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys).

Los polipéptidos de unión proporcionados en el presente documento pueden incluir adiciones o truncamientos en el

- y/o extremo C. Se espera que dichos polipéptidos de unión modificados se unan a cMet. Por ejemplo, un enlazador -GGGK (SEC ID N.º: 513) puede estar presente en el extremo N de los polipéptidos de unión proporcionados en el presente documento. Podrían usarse otros enlazadores, tales como -GSGK (SEC ID N.º: 651), o -GSGSK (SEC ID N.º: 652). Se espera que los polipéptidos de unión que comprenden la porción de bucle de los
- 5 moldes y las secuencias proporcionadas en el presente documento se unan a cMet y también se engloban en la presente invención. La porción de bucle de los moldes y secuencias incluye las secuencias intermedias y que incluyen los dos residuos de cisteína que se espera que formen un enlace disulfuro, generando así una estructura de bucle peptídico. Además, los polipéptidos de unión pueden incluir residuos de aminoácido adicionales en los extremos N y/o C.
- 10 Las colecciones de presentación en fago se crearon preparando una serie determinada de mutaciones o variaciones dentro de una secuencia de codificación para el molde de polipéptido, codificando cada secuencia mutante un análogo peptídico de estructura general correspondiente al molde excepto porque tiene una o más variaciones de aminoácido en la secuencia del molde. El ADN variegado (mutado) novedoso proporciona diversidad de secuencia y cada fago transformante presenta una variante de la secuencia de aminoácidos molde inicial codificada por el ADN,
- 15 dando lugar a una población de fagos (colección) que presentan un gran número de secuencias de aminoácidos diferentes pero estructuralmente relacionadas. Se espera que las variaciones de aminoácidos modifiquen las propiedades de unión del péptido o dominio de unión sin modificar significativamente su estructura, al menos para la mayoría de las sustituciones. Se prefiere que las posiciones de aminoácidos que se seleccionan para su variación (posiciones de aminoácido variables) sean posiciones de aminoácido de superficie, es decir, posiciones en la
- 20 secuencia de aminoácidos de los dominios que, cuando el dominio se encuentra en su conformación más estable, aparecen en la superficie exterior del dominio (es decir, la superficie expuesta a la solución). Lo más preferentemente, las posiciones de aminoácido que se van a variar serán adyacentes o se encontrarán próximas, con el fin de maximizar el efecto de las sustituciones.
- Como se indica anteriormente, las técnicas analizadas en Kay y otros, Phage Display of Peptides and Proteins: A
- 25 Laboratory Manual (Academic Press, Inc., San Diego, 1996) y en el documento US 5223409 son particularmente útiles para preparar una colección de agentes de unión potenciales correspondientes al molde original seleccionado. Las colecciones analizadas anteriormente se prepararon de acuerdo con tales técnicas y se rastrearon en busca de polipéptidos de unión de cMet frente al objetivo inmovilizado, como se explica en los ejemplos siguientes.
- En un rastreo típico, se pone en contacto una colección de fagos y se deja que se una al objetivo o a uno de sus
- 30 subcomponentes en particular. Para facilitar la separación de agentes de unión y de no unión, conviene inmovilizar el objetivo sobre un soporte sólido. Los fagos que portan un resto de unión a objetivo forman un complejo con el objetivo sobre el soporte sólido, mientras que el fago que no se une permanece en la solución y puede eliminarse por lavado con tampón en exceso. Después, los fagos unidos se liberan del objetivo cambiando el tampón a un pH extremo (pH 2 o pH 10), cambiando la fuerza iónica del tampón, añadiendo desnaturalizantes o por otros medios
- 35 conocidos. Para aislar el fago de unión que muestra los polipéptidos de la presente divulgación, se realiza una elución de proteínas, es decir, se eluyen algunos fagos del objetivo usando HGF en solución (elución competitiva). Adicionalmente, por ejemplo, los fagos de unión con afinidad muy alta que no pudieron eliminarse por competición durante la incubación con HGF de una noche se capturaron usando los fagos unidos todavía al sustrato para la infección de células de *E. coli*.
- 40 Los fagos recuperados pueden amplificarse después por medio de infección de células bacterianas y puede repetirse el procedimiento de rastreo con el nuevo conjunto que ahora carece de agentes de no unión y está enriquecido en agentes de unión. La recuperación de incluso unos pocos fagos de unión es suficiente para llevar a cabo el procedimiento. Tras unos pocos ciclos de selección, las secuencias génicas que codifican los restos de unión derivados de clones de fagos seleccionados del conjunto de unión se determinan mediante procedimientos
- 45 convencionales, descritos a continuación, revelando la secuencia peptídica que confiere afinidad de unión del fago al objetivo. Cuando funciona el procedimiento de selección, la diversidad de secuencia de la población disminuye con cada ciclo de selección hasta que quedan los agentes de unión deseables. Las secuencias convergen en un número pequeño de agentes de unión relacionados, normalmente 10-50 de aproximadamente 10^9 a 10^{10} candidatos originales de cada colección. Un aumento del número de fagos recuperados en cada ciclo de selección y, por supuesto, la recuperación de secuencias estrechamente relacionadas, son buenos indicadores de que se ha
- 50 producido la convergencia de la colección en un rastreo. Después de identificar un juego de polipéptidos de unión, puede usarse la información de secuencia para diseñar otras colecciones de fagos secundarias, sesgadas hacia miembros que tienen propiedades deseadas adicionales. La formación del bucle de enlace disulfuro es ventajosa porque da lugar a una afinidad y especificidad aumentadas por tales péptidos. Sin embargo, en el suero, el enlace disulfuro puede abrirse por cisteínas libres u otras moléculas que contienen tioles. Por tanto, podría ser útil modificar los residuos de cisteína para reemplazar el entrecruzamiento disulfuro con otro enlace menos reactivo. El entrecruzamiento $-CH_2-S-S-CH_2$ tiene una geometría preferida en la que el enlace diédrico entre los azufres es de casi 90 grados, pero la geometría exacta se determina por el contexto de otros grupos laterales y el estado de unión de la molécula. Las modificaciones preferidas del entrecruzamiento de cierre del bucle de unión conservarán las
- 55 longitudes y ángulos de enlace generales en la medida de lo posible. Entrecruzamientos alternativos de este tipo incluyen enlaces tioéter tales como $-CH_2-S-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$; enlaces lactama o amida tales como $-CH_2-NH-CO-CH_2-$ y $-CH_2-CO-NH-CH_2-$; enlaces éter tales como $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$; puentes
- 60

alquilenos tales como $-(CH_2)_n-$ (donde $n = 4, 5$ o 6); el enlace $-CH_2-NH-CO-NH-CH_2-$ y grupos similares conocidos en la técnica.

5 Aunque los polipéptidos que contienen un bucle de unión ligado a un enlace disulfuro estable son los más preferidos, pueden prepararse fácilmente polipéptidos lineales procedentes de las secuencias anteriores, por ejemplo, por sustitución de uno o dos restos de cisteína, que pueden conservar al menos alguna actividad de unión a cMet del polipéptido original que contiene el enlace disulfuro. Realizando dichas sustituciones para Cys, los aminoácidos Gly, Ser y Ala son los preferidos, y también se prefiere sustituir los dos restos de Cys, para no dejar una sola Cys lo que podría ocasionar que el polipéptido forme dímeros o reaccione con otros grupos tiol libres en una solución.

10 La síntesis directa de los polipéptidos de la divulgación puede lograrse usando técnicas convencionales, incluidas la síntesis peptídica en fase sólida, la síntesis en fase de solución, etc. Se prefiere la síntesis en fase sólida (véanse, por ejemplo, Stewart y otros, *Solid-Phase Peptide Synthesis* (W. H. Freeman Co., San Francisco, 1989); Merrifield, J., 1963, *Am. Chem. Soc.*, 85:2149-2154; Bodanszky y Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis* (Springer-Verlag, Nueva York, 1984)).

15 Los polipéptidos también pueden prepararse comercialmente por empresas que proporcionan servicios de síntesis (por ejemplo, BACHEM Bioscience, Inc., King of Prussia, PA; Quality Controlled Biochemicals, Inc., Hopkinton, MA).

También están disponibles máquinas de síntesis peptídica automatizada, tales como las fabricadas por Perkin-Elmer Applied Biosystems.

20 Preferentemente, el compuesto de polipéptido se purifica después de haberlo aislado o sintetizado mediante técnicas químicas o recombinantes. Para fines de purificación, existen muchos procedimientos estándar que pueden emplearse, incluida la cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) usando una columna de sílice alquilada tal como sílice C_4 , C_8 o C_{18} . En general, se usa una fase móvil en gradiente de contenido orgánico creciente para lograr la purificación, por ejemplo, acetonitrilo en un tampón acuoso, conteniendo habitualmente una pequeña cantidad de ácido trifluoroacético. También puede usarse cromatografía de intercambio iónico para separar péptidos basándose en su carga. El grado de pureza del polipéptido puede determinarse mediante diversos procedimientos, incluida la identificación de un pico grande principal en la HPLC. Se prefiere un polipéptido que produzca un único pico que sea al menos el 95 % del material de entrada en una columna de HPLC. Es incluso más preferible un polipéptido que produzca un único pico que sea al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 % o incluso el 99,5 % o más del material de entrada en una columna de HPLC.

30 Para garantizar que el péptido obtenido usando cualquiera de las técnicas descritas anteriormente es el péptido deseado, puede llevarse a cabo el análisis de la composición del péptido. Tal análisis de composición puede realizarse usando espectrometría de masas de alta resolución para determinar el peso molecular del péptido. De forma alternativa, puede confirmarse el contenido en aminoácidos del péptido hidrolizando el péptido en ácido acuoso y separando, identificando y cuantificando los componentes de la mezcla usando HPLC o un analizador de aminoácidos. También pueden usarse para determinar la secuencia de péptido secuenciadores de proteínas, que degradan secuencialmente el péptido e identifican los aminoácidos en orden.

40 Los polipéptidos de unión a cMet también pueden producirse usando técnicas de ADN recombinante, utilizando ácido nucleicos (polinucleótidos) que codifican los polipéptidos y expresándolos después de forma recombinante, es decir, manipulando células huésped mediante la introducción de moléculas de ácido nucleico exógeno de formas conocidas para hacer que las células huésped produzcan los polipéptidos de unión a cMet deseados. Tales procedimientos se encuentran dentro de las capacidades de los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, David, y otros, *Basic Methods in Molecular Biology* (1986)). La producción recombinante de péptidos cortos, tales como los descritos en el presente documento, podría no ser práctica en comparación con la síntesis directa, aunque los medios recombinantes de producción pueden ser muy ventajosos cuando se incorpora un resto de unión a cMet en un polipéptido híbrido o proteína de fusión.

50 En la puesta en práctica de la presente divulgación, una determinación de la afinidad del resto de unión a cMet por cMet con relación a otras proteínas u objetivos es una medida útil y se denomina especificidad por cMet. Los ensayos estándar para cuantificar la unión y determinar la afinidad incluyen diálisis en el equilibrio, unión en el equilibrio, filtración en gel o la monitorización de numerosos cambios espectroscópicos (tales como un cambio en la polarización de la fluorescencia) que son consecuencia de la interacción del resto de unión y su objetivo. Estas técnicas miden la concentración de ligando unido y libre como una función de la concentración de ligando (o proteína). La concentración de polipéptido unido ([Unido]) se refiere a la concentración de polipéptido libre ([Libre]) y la concentración de sitios de unión para el polipéptido, es decir, en cMet, (N), como se describe en la ecuación siguiente:

55 $[Unido] = N \times [Libre] / ((1/K_a) + [Libre])$.

Una solución de los datos para esta ecuación proporciona la constante de asociación K_a , una medida cuantitativa de la afinidad de unión. La constante de asociación, K_a es la inversa de la constante de disociación, K_D . La K_D se registra más frecuentemente en medidas de afinidad.

Los polipéptidos de unión a cMet preferidos tienen una K_D para cMet en el intervalo de, por ejemplo, menos de 1 nanomolar (nM), de 1 nM a 100 micromolar (μ M), lo que incluye valores de K_D de menos de 10 nM, menos de 20 nM, menos de 40 nM, menos de 60 nM, menos de 80 nM, menos de 1 μ M, menos de 5 μ M, menos de 10 μ M, menos de 20 μ M, menos de 40 μ M, menos de 60 μ M y menos de 80 μ M.

- 5 Cuando se emplean fracciones de unión a cMet como agentes formadores de imágenes, otros aspectos de especificidad de unión resultan ser importantes; los agentes formadores de imágenes funcionan en un sistema dinámico en el que la unión del agente formador de imagen con la diana (cMet, por ejemplo, en células activadas) podría no estar en un estado de equilibrio estable durante todo el procedimiento de formación de imágenes. Por ejemplo, cuando el agente formador de imagen se inyecta inicialmente, la concentración del agente formador de imagen y del complejo diana-agente aumenta rápidamente. Sin embargo, inmediatamente después de la inyección, el agente formador de imagen en circulación (libre) comienza a eliminarse a través de los riñones o hígado, y la concentración en plasma del agente formador de imagen comienza a disminuir. Esta disminución de la concentración del agente formador de imagen libre en el plasma, ocasionalmente causa que se disocie el complejo agente-diana. La utilidad de un agente formador de imagen depende de la diferencia en la velocidad de disociación del agente-diana con respecto a la velocidad de eliminación del agente. De manera ideal, la velocidad de disociación será lenta en comparación con la velocidad de eliminación, dando como resultado un tiempo de formación de imagen prolongado, durante el cual hay una alta concentración de complejo agente-diana y una baja concentración de imagen formador de imagen libre (señal de fondo) en el plasma.

- 20 La medida cuantitativa de las velocidades de disociación puede realizarse usando varios procedimientos conocidos en la técnica, tales como fluorimetría de fibra óptica (véase, por ejemplo, Anderson y Miller, 1988, Clin. Chem., 34:1417-21), resonancia de plasmón superficial (véanse, por ejemplo, Malmberg y otros, 1996, J. Immunol. Methods, 198:51-7; y Schuck, 1997, Curr. Op. Biotechnol., 8:498-502), espejo de resonancia y guía de ondas plana acoplada a rejilla (véase, por ejemplo, Hutchinson, 1995, Molec. Biotechnol., 3:47-54). Existen biosensores automáticos comercialmente disponibles para medir cinéticas de unión: sensor de resonancia de plasmón superficial BIAcore (Biacore AB, Uppsala SE), sensor de espejo de resonancia IAsys (Fisons Applied Sensor Technology, Cambridge GB), sensor de guía de ondas plana acoplada a rejilla BIOS-1 (Artificial Sensor Instruments, Zurich CH).

Métodos para explorar polipéptidos, identificados por presentación de fagos, con respecto a su capacidad de unirse a células que expresan la diana.

- 30 A continuación se proporcionan métodos de exploración de polipéptidos de unión, identificados por presentación de fagos, con respecto a su capacidad para unirse a células que expresan la diana (y no a células que no la expresan). Estos métodos abordan un problema significativo asociado con la exploración de péptidos identificados mediante presentación de fagos: frecuentemente los péptidos identificados de este modo no tienen suficiente afinidad por la diana que va a explorarse frente a células que expresan la diana en ensayos convencionales. Sin embargo, considerando que un péptido particular, identificado por presentación de fagos, se une a células que expresan la diana (y que no se unen a células que no la expresan) es una información crítica en la identificación de péptidos de unión que son posibles fracciones de direccionamiento *in vivo*, ya que se usan como monómeros o como parte de una construcción multimérica. El método tiene la ventaja de aumentar la afinidad y avidéz asociadas con la unión multivalente y permite explorar polipéptidos con bajas afinidades hacia células que expresan dianas.

- 40 El método generalmente consiste en la preparación y exploración de construcciones multiméricas que incluyen uno o más polipéptidos de unión. Por ejemplo, polipéptidos identificados por presentación de fagos que se unen a una diana están biotinilados y formando complejos con avidina, estreptavidina o neutravidina para formar construcciones tetraméricas. Estas construcciones tetraméricas se incuban después con células que expresan la diana deseada y con células que no la expresan, y se detecta la unión de la construcción tetramérica. La unión puede detectarse usando cualquier método de detección conocido en la técnica. Por ejemplo, para detectar la unión, la avidina, estreptavidina o neutravidina pueden conjugarse con un marcador detectable (por ejemplo, un marcador radiactivo, un marcador fluorescente o un marcador enzimático que experimenta un cambio de color, tal como HRP (peroxidasa de rábano picante), TMB (tetrametil bencidina) o fosfatasa alcalina).

- 50 Los péptidos biotinilados forman complejos preferentemente con neutravidina-HRP. La neutravidina presenta una unión no específica más baja con moléculas que con las otras alternativas debido a la ausencia de fracciones de hidratos de carbono de unión a lectina y del dominio RYD de unión al receptor de adhesión celular en neutravidina (Hiller, Y. *et al.*, 1987. Biochem. J., 248:167-171; Alon, R. *et al.*, 1990. Biochem. Biophys. Res. Commun., 170:1236-41).

- 55 Las construcciones tetraméricas pueden explorarse frente a células que expresan de manera natural la diana o células que se han modificado por ingeniería genética mediante tecnologías de ADN recombinante para expresar la diana (por ejemplo, transfectantes, transformantes, etc.). Si se usan las células que se han transfectado para expresar la diana, como control pueden usarse células transfectadas simuladas (es decir, células transfectadas sin el material genético que codifica la diana).

Los complejos tetraméricos pueden opcionalmente explorarse en presencia de suero. Por lo tanto, el ensayo también puede usarse para evaluar rápidamente el efecto del suero sobre la unión de los péptidos con la diana.

Los métodos desvelados en el presente documento son particularmente útiles en la preparación y evaluación de combinaciones de distintos polipéptidos de unión para su uso en construcciones de direccionamiento dimérico o multimérico que contienen dos o más polipéptidos de unión. El uso de complejos de biotina/ avidina permite realizar una preparación relativamente fácil de construcciones tetraméricas que contienen de uno a cuatro péptidos de unión diferentes. Además, ahora se ha descubierto que la afinidad y avidéz de una construcción de direccionamiento puede aumentarse por inclusión de dos o más fracciones de direccionamiento que se unen a diferentes epítomos en la misma diana. Los métodos de exploración descritos en el presente documento son útiles para identificar combinaciones de polipéptidos de unión que podrían tener afinidad aumentada cuando se incluyen en dichas construcciones multiméricas.

Los métodos de exploración descritos en el presente documento pueden usarse para explorar polipéptidos de unión a cMet identificados mediante presentación de fagos, tales como los desvelados en el presente documento. Estos métodos pueden usarse para evaluar la unión específica de los polipéptidos de unión a cMet a células que expresan cMet o que se han modificado por ingeniería genética para expresar cMet. Los complejos tetraméricos de polipéptidos de unión a cMet biotinilados y, por ejemplo, neutravidina-HRP pueden prepararse y explorarse frente a células transfectadas para expresar cMet así como células transfectadas simuladas, que no expresan cMet.

El ensayo puede usarse para identificar polipéptidos de unión a cMet que se unen específicamente a células que expresan cMet (y que no se unen a células que no expresan cMet) incluso cuando la K_D del polipéptido monodentado es del orden de 200 nM a 300 nM. El ensayo puede usarse para explorar construcciones homotetraméricas que contienen cuatro copias de un solo polipéptido de unión a cMet así como heterotetraméricas (construcciones que contienen dos o más polipéptidos de unión a cMet diferentes). Los métodos descritos en el presente documento son particularmente útiles para evaluar combinaciones de polipéptidos que se unen a cMet para su uso en construcciones multiméricas, particularmente construcciones que contienen dos o más polipéptidos de unión a cMet que se unen a diferentes epítomos de cMet.

El ensayo también puede usarse para evaluar el efecto del suero sobre los polipéptidos de unión a cMet.

25 *Modificación u optimización de polipéptidos de unión a cMet*

Como se ha indicado, una secuencia polipeptídica identificada por presentación de fagos puede modificarse para optimizar su fuerza, comportamiento farmacocinético, estabilidad y/u otras propiedades biológicas, físicas y químicas.

Por ejemplo, se pueden realizar los siguientes cambios de aminoácidos isostéricos y/o conservativos en la secuencia polipeptídica parental con la esperanza de que los polipéptidos resultantes tengan un perfil similar o mejorado de las propiedades descritas anteriormente:

Sustitución de aminoácidos hidrófobos sustituidos con alquilo: incluyendo alanina, leucina, isoleucina, valina, norleucina, ácido S-2-aminobutírico, S-ciclohexilalanina u otros alfa aminoácidos simples sustituidos con una cadena lateral alifática de C1-10 carbonos incluyendo sustituciones ramificadas, cíclicas y de cadena lineal de alquilo, alquenilo o alquinilo.

Sustitución de aminoácidos hidrófobos sustituidos con aromáticos: incluyendo fenilalanina, triptófano, tirosina, bifenilalanina, 1-naftilalanina, 2-naftilalanina, 2-benzotienilalanina, 3-benzotienilalanina, histidina, amino, alquilamino, dialquilamino, aza, formas halogenadas (flúor, cloro, bromo, o yodo) o sustituidas con alcoxi (de C₁-C₄) de los aminoácidos aromáticos indicados anteriormente, cuyos ejemplos ilustrativos son: 2-, 3- o 4- aminofenilalanina, 2-,3- o 4-clorofenilalanina, 2-, 3- o 4-metilfenilalanina, 2-, 3- o 4-metoxifenilalanina, 5-amino-, 5-cloro-, 5-metil- o 5-metoxitriptófano, 2', 3', o 4'-amino-, 2', 3', o 4'-cloro-, 2, 3, o 4-bifenilalanina, 2',-3',-o 4'- metil-2, 3 o 4-bifenilalanina, y 2- o 3-piridilalanina.

Sustitución de aminoácidos que contienen funciones básicas: incluyendo arginina, lisina, histidina, ornitina, ácido 2, 3-diaminopropiónico, homoarginina, derivados sustituidos con alquilo, alquenilo o arilo (de C₁-C₁₀ ramificados, lineales o cíclicos) de los aminoácidos anteriores, esté el sustituyente en el heteroátomo (tal como el nitrógeno alfa o el nitrógeno o nitrógenos distales), o en el carbono alfa, en la posición pro-R, por ejemplo. Los compuestos que sirven como ejemplos ilustrativos incluyen: N-épsilon-isopropil-lisina, 3-(4-tetrahidropiridil)-glicina, 3-(4-tetrahidropiridil)-alanina, N,N-gamma, gamma'-dietil-homoarginina. Se incluyen también compuestos tales como alfa metil arginina, ácido alfa metil 2,3-diaminopropiónico, alfa metil histidina, alfa metil ornitina en los que el grupo alquilo ocupa la posición pro-R del carbono alfa. También se incluyen las amidas formadas a partir de ácidos carboxílicos de alquilo, aromáticos, heteroaromáticos (donde el grupo heteroaromático tiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, individualmente o en combinación) o cualquiera de los muchos derivados activados bien conocidos tales como cloruros de ácido, ésteres activos, azolidas activas y derivados relacionados) y lisina, ornitina, o ácido 2,3-diaminopropiónico.

Sustitución de aminoácidos de carácter ácido: incluyendo ácido aspártico, ácido glutámico, ácido homoglutámico, tirosina, alquil, aril, arilalquil y heteroaril sulfonamidas del ácido 2,4-diaminopropiónico, ornitina o lisina y alquil aminoácidos sustituidos con tetrazol.

Sustitución de restos amida de cadena lateral: incluyendo asparagina, glutamina, y derivados sustituidos con alquilo o aromáticos de asparagina o glutamina.

5 Sustitución de aminoácidos que contienen hidroxilo: incluyendo serina, treonina, homoserina, ácido 2,3-diaminopropiónico, y derivados de alquilo o aromáticos sustituidos de serina o treonina. También se entiende que los aminoácidos dentro de cada una de las categorías indicadas anteriormente pueden sustituirse por otro del mismo grupo.

10 Otro tipo de modificación es sustituir los enlaces amida dentro de la estructura del polipéptido. Por ejemplo, para reducir o eliminar proteólisis indeseada u otras rutas de degradación que disminuyen la estabilidad en suero, resultante de la bioactividad reducida o anulada, o limitar o aumentar la flexibilidad conformacional, se pueden sustituir enlaces amida dentro de la estructura de los péptidos con funcionalidad que imita la conformación existente o altera la conformación de una manera deseada. Dichas modificaciones pueden producir aumento en la afinidad de unión o un comportamiento farmacocinético mejorado. Se entiende que los expertos en la materia de la síntesis peptídica pueden preparar los siguientes cambios de enlaces amida para cualquier enlace amida que conecte los aminoácidos con la esperanza de que los péptidos resultantes puedan tener la misma actividad o mejorada:

15 inserción de alfa-N-metilamidas o tioamidas con estructura básica de amida peptídica, retirada de carbonilo para producir las aminas secundarias afines, reemplazo de un amino ácido con un aza-amino ácido para producir derivados de semicarbazona y uso de E-olefinas y E-olefinas sustituidas como supuestos enlaces amida.

20 Otro enfoque es la introducción de D-alanina, u otro D-amino ácido distal o proximal al enlace peptídico lábil. En este caso, los expertos en la materia también entienden que dichas sustituciones de D-amino ácido pueden, y algunas veces, deben realizarse, con D-aminoácidos cuyas cadenas laterales son reemplazos no conservativos para aquellas que se reemplazan en un L- amino ácido. Esto se debe a la diferencia de quiralidad y, por tanto, a la orientación de la cadena lateral que podía dar como resultado el acceso de una región previamente inexplorada del sitio de unión de la diana que tiene fracciones de carga, hidrofobia, requisitos estéricos, etc. diferentes, en comparación con los ofrecidos por la cadena lateral del L-amino ácido reemplazado.

25 También se entiende que el uso de uno o más polipéptidos de unión a cMet en una aplicación particular pueden aprovechar las modificaciones del péptido o formulaciones del péptido para mejorar el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico. Se espera que las propiedades del péptido puedan cambiarse por unión previa de fracciones que han ocasionado las propiedades químicas o físicas deseadas. Dichas fracciones pueden anexarse al péptido usando ácidos o aminas, mediante enlaces amida o enlaces urea, respectivamente, al extremo N o C del péptido o al grupo amino colgante de una lisina idóneamente localizada o un derivado de lisina, ácido 2,3-

30 diaminopropiónico, ornitina, u otro amino ácido en el péptido que posea un grupo amina colgante o un grupo alcoxiamina o hidrazina colgante. A la inversa, las cadenas laterales de aminoácidos con carácter ácido tales como de Asp o Glu pueden no ocultarse selectivamente y amidarse con aminas portadoras de la funcionalidad modificadora deseada o pueden modificarse de esta manera antes de la incorporación en la cadena peptídica. Las fracciones introducidas pueden ser grupos que son hidrófilos, básicos, o grupos no polares alquilo o aromáticos dependiendo del péptido de interés y de los requisitos existentes para la modificación de sus propiedades.

40 Incluso otra modificación es la glucosilación de uno o más restos de aminoácido (por ejemplo, restos de serina o de treonina) en el polipéptido de unión a cMet. La glucosilación, que puede realizarse usando condiciones convencionales, puede usarse para potenciar la solubilidad, alterar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas o potenciar la unión mediante una interacción específica o no específica que implica la fracción glucosídica.

También se contempla formar diferentes sales que puedan aumentar o disminuir la solubilidad en agua o facilitar la formulación de estos péptidos. Estas pueden incluir, pero sin limitación, N-metilglucamina (meaglulina), acetato, oxalatos, ascorbatos, etc.

45 *Modificaciones estructurales que conservan características estructurales*

Incluso otra modificación es el truncamiento de polipéptidos cíclicos. La naturaleza cíclica de muchos polipéptidos limita el espacio conformacional disponible en la secuencia peptídica, particularmente dentro del ciclo. Por lo tanto el truncamiento del péptido mediante uno o más restos distales o incluso proximales al ciclo, en la región N terminal o C terminal proporcionaría péptidos truncados con actividad biológica similar o mejorada. Puede identificarse una

50 sola secuencia de aminoácidos, incluso tan pequeña como de tres aminoácidos, que es responsable de la actividad de unión, como se observa en los péptidos RGD (Plow, E. *et al.*, 1987. Blood, 70: 110-5; Oldberg, A. *et al.*, 1988. J. Biol. Chem., 263: 19433-19436; Taub, R. *et al.*, 1989. J. Biol. Chem., 264: 259- 65; Andrieux, A. *et al.*, 1989. J. Biol. Chem., 264: 9258-65; y patentes de Estados Unidos n.º 5.773.412 y 5.759.996).

55 También se ha observado en la bibliografía que los ciclos de péptidos grandes pueden acortarse sustancialmente, eliminando aminoácidos extraños, pero incluyendo sustancialmente los restos de unión críticos. Véase, patente de Estados Unidos n.º 5.556.939.

El acortamiento de los péptidos cíclicos puede formarse usando enlaces disulfuro o enlaces amida de grupos de ácido carboxílico y grupos amino idóneamente localizados.

Además, a la secuencia peptídica pueden añadirse D-aminoácidos para estabilizar características de giro (especialmente en el caso de la glicina). En otro enfoque, puede emplearse el dipéptido alfa, beta, gamma o delta o imitar el giro (tal como imitar el giro α , β , γ o δ), algunos de los cuales se muestran en las FIGS. 1A-1C, para imitar motivos estructurales y características de giro en un péptido y simultáneamente proporcionar estabilidad para la proteólisis y potenciar otras propiedades, tales como, por ejemplo, estabilidad conformacional y solubilidad

- 5
10
- 5
10
- 5
10
- 10 También se desvela la sustitución de miméticos de disulfuro para enlaces disulfuro dentro de los péptidos de unión a cMet.

Cuando se emplean péptidos que contienen disulfuro en la generación de agentes radiofarmacéuticos basados en ^{99m}Tc u otros agentes radiofarmacéuticos útiles basados en otros isótopos, un problema significativo es la presencia del enlace disulfuro. Por ejemplo, la integridad del enlace disulfuro es difícil de mantener durante los procedimientos diseñados para incorporar ^{99m}Tc mediante por rutas basadas en la reducción del ión pertecnetato y posterior incorporación de las especies Tc reducidas en sustancias que llevan grupos quelantes específicos para Tc. Esto se debe a que el enlace disulfuro se reduce muy fácilmente mediante agentes reductores normalmente usados en kits diseñados para la preparación en una etapa de agentes radiofarmacéuticos. Por lo tanto, la facilidad con la que puede reducirse el enlace disulfuro durante la quelación con Tc puede requerir la sustitución con miméticos de enlaces disulfuro. Por consiguiente, otra modificación es sustituir la fracción disulfuro que imita la utilización de los métodos desvelados en el presente documento conocidos por los expertos en la materia, conservando al mismo tiempo la actividad u otras propiedades deseadas de los polipéptidos de unión a cMet.

1.) Enlazador de oxima

Los investigadores han empleado la fracción de oxima como un enlazador en diversos contextos (Wahl, F. y Mutter, M., 1996. *Tetrahedron Lett.*, 37: 6861-6864). Como se observa en la FIG. 2, los aminoácidos 4, que contienen una función aminoalcohol, y 5, que contienen una función alcoxi-amino, pueden incorporarse en la cadena peptídica, no necesariamente en el extremo de la cadena peptídica. Después de la formación del péptido, los grupos protectores de la cadena lateral pueden retirarse. Después, el grupo aldehído se desenmascara y se forma un enlace oxima.

2.) Enlazador de lantionina

- 30
- 30 Las lantioninas son sulfuros cíclicos, en los que el enlace disulfuro (S-S) se reemplaza por un enlace carbono-azufre (C-S). Por tanto, su labilidad para reducirse es muy baja. Las lantioninas pueden prepararse por diversos métodos que incluyen los analizados a continuación.

1) Preparación de lantioninas usando péptidos bromoacetilados

Las lantioninas pueden prepararse fácilmente usando métodos conocidos (Robey, F. y Fields, R., 1989. *Anal. Biochem.*, 177: 373-377; Inman, J. *et al.*, 1991. *Bioconjug. Chem.*, 2: 458-463; Ploinsky, A. *et al.*, 1992. *J. Med. Chem.*, 35: 4185-4194; Mayer *et al.*, "Peptides, Frontiers of Peptide Science", en *Proceedings of the 15th American Peptide Symposium*, Tam y Kaumaya (Eds.), 14-19 junio, 1995, Nashville, Tenn. (Klumer Academic Pub., Boston), pág. 291-292; Wakao *et al.*, *Jpn. Kokai Tokyo Koho*, JP 07300452 A2 (1995)). La preparación de péptidos usando síntesis peptídica automatizada con Boc seguido por acoplamiento del extremo del péptido con ácido bromoacético proporciona péptidos bromoacetilados con un buen rendimiento. La escisión y desprotección de los péptidos puede realizarse usando HF/anisol. Si el péptido contiene un grupo cisteína su reactividad puede controlarse con un pH bajo. Si el pH del medio se eleva a 6-7, entonces tiene lugar la polimerización o la ciclación del péptido. La polimerización se favorece a una concentración alta (100 mg/ml), mientras que la ciclación se favorece a concentraciones más bajas (1 mg/ml), por ejemplo, 6 cicla a 7 (denominado en el presente documento como "esquema 1" como se muestra en la FIG. 3). Inman *et al.* demostraron el uso de Na-(Boc)-Ne-[N-(bromoacetil)- β -alanil]-L-lisina como un transportador del grupo bromoacetilo que podría emplearse en la síntesis peptídica con Boc, permitiendo de este modo la colocación de una fracción de bromoacetilo en cualquier lado en una secuencia. En experimentos preliminares se descubrió que los péptidos con 4-6 aminoácidos que separan el derivado bromoacetil-lisina de una cisteína tienden a ciclarse, indicando la posible utilidad de esta estrategia.

- 50
- 50 2) Preparación de lantioninas mediante la adición de tiol cisteína a acrilamidas

Pueden implementarse diversas variantes de esta estrategia. La serina unida a resina puede emplearse para preparar el anillo de lantionina en la resina usando una secuencia de bromación-deshidrobromación-adición de tiol o por deshidratación con carbonato de disuccinimidilo seguido por adición de tiol. La adición conjugada de este tiol con acrilamidas se ha mostrado ampliamente y se proporciona una referencia a la adición de 2-mercaptoetanol a acrilamida (Wakao *et al.*, *Jpn. Kokai Tokyo Koho*, JP 07300452 A2, 1995).

3) Enlace diaril éter o diarilamina a partir de ciclación intramolecular de ácidos aril borónicos y tirosina

Se ha descrito la reacción de ácidos arilborónicos con fenoles, aminas y aminas heterocíclicas en presencia de acetato cúprico en el aire a temperatura ambiente en diclorometano usando piridina o trietilamina como base para proporcionar diaril éteres no simétricos y las aminas relacionadas con buenos rendimientos (tan altos como 98 %) (Evans, D. *et al.*, 1998. *Tetrahedron Lett.*, 39: 2937-2940; Chan, D. *et al.*, 1998. *Tetrahedron Lett.*, 39: 2933-2936; Lam, P. *et al.*, 1998. *Tetrahedron Lett.*, 39: 2941-2944). En el caso de derivados de tirosina N-protectidos como el componente fenol los rendimientos también fueron tan altos como el 98 %. Esto demuestra que las amidas de amino ácido (péptidos) se espera que sean estables con respecto a la transformación y que sus rendimientos sean altos. Antes de que exista una reacción intramolecular en vista de la facilidad de las ciclaciones intramoleculares de los péptidos con lactamas, la formación de biaril éteres intramolecular basada en la reacción de SNAr y la generalidad de reacciones de ciclación intramoleculares en condiciones de alta dilución en resina, en las que el efecto de pseudo dilución imita condiciones de alta dilución.

4) Formación de péptidos cíclicos con un enlace de tiazolidina mediante reacción intramolecular de aldehídos peptídicos con fracciones de cisteína

Puede emplearse otro enfoque que implica la ciclación intramolecular de funciones amino mercaptano localizadas adecuadamente en posición vecinal (normalmente derivadas de la colocación de una cisteína en un extremo de la secuencia lineal o conectadas a la secuencia mediante nitrógeno de la cadena lateral de una lisina, por ejemplo) y funciones aldehído para proporcionar tiazolidinas que dan como resultado la formación de un péptido bicíclico, un anillo del cual se forma por los restos en la cadena principal, y siendo un segundo anillo el anillo de tiazolidina. El esquema 2 (FIG. 4) proporciona un ejemplo. La función aldehído requerida puede generarse mediante escisión con metaperyodato de sodio de una función aminoalcohol vecinal localizada adecuadamente, que puede estar presente como una serina desprotegida conectada a la cadena mediante un apéndice a un grupo amino de la cadena lateral de una fracción de lisina. En algunos casos, la función aldehído requerida se genera desenmascarando un derivado aldehído protegido en el extremo C o en el extremo N de la cadena (Botti, P. *et al.*, 1996. *J. Am. Chem. Soc.*, 118: 10018-10034).

5) Lactamas basadas en ciclación intramolecular de grupos amino colgantes con grupos carboxilo en la resina

Pueden prepararse péptidos macrocíclicos mediante formación de lactama por una ciclación del grupo colgante o de cabeza a cola. La estrategia básica es preparar un péptido completamente protegido en el que es posible retirar selectivamente un grupo protector de amina y un grupo protector de carboxilo. Se han desarrollado esquemas protectores ortogonales. De estos que se han desarrollado los métodos de alilo, tritilo y Dde son los que más se han empleado (Mellor *et al.*, "Synthesis of Modified Peptides", en *Fmoc Solid Phase Synthesis: A Practical Approach*, White y Chan (eds) (Oxford University Press, Nueva York, 2000), capítulo. 6, pág. 169-178). El enfoque Dde es de interés porque utiliza grupos protectores similares para la función del ácido carboxílico (éster Dmab) y el grupo amino (grupo Dde). Ambos se retiran con hidrazina al 2-10 % en DMF a temperatura ambiente. Como alternativa puede usarse Dde para el grupo amino y el grupo alilo puede usarse para el carboxilo.

Una función lactama, disponible por acoplamiento intramolecular a través de reactivos de acoplamiento peptídicos convencionales (tales como HATU, PyBOP, etc.) puede actuar como un sustituto para el enlace disulfuro. La estrategia Dde/Dmab se muestra en el Esquema 3 (FIG. 5).

Por tanto, una secuencia lineal que contiene, por ejemplo, la lisina desprotegida Dde y el éster Dmab puede prepararse en una resina de amida Rink basada en Tentagel a una baja carga (~0,1-0,2 mmol/g). La desprotección de ambas funciones con hidrazina se realiza después por ciclación sobre resina para dar los productos deseados. Posteriormente, también puede realizarse la escisión de la resina y la purificación. Por funcionalización del extremo N del péptido se entiende que los diaminoácidos tales como ácido trans-4-(iv-Dde) metilaminociclohexano carboxílico o ácido 4-(iv- Dde) metilamino benzoico serían necesarios. Un escenario alternativo es emplear el método de captación segura para la formación de lactama intramolecular durante la escisión de la resina.

6) Péptidos cíclicos basados en metátesis olefínica

La reacción de Grubbs (Esquema 4, FIG. 6) implica la metátesis/ciclación de enlaces olefina (Schuster *et al.*, 1997. *Angew. Chem. Int. Edn Engl.*, 36: 2036-2056; Miller *et al.*, 1996. *J. Am. Chem. Soc.*, 118: 9606-9614). Se ha observado fácilmente que si el material de partida es una diolefina 16 el producto resultante será un compuesto cíclico 17. La reacción se ha aplicado a la creación de ciclos a partir de péptidos de olefina funcionalizados (Pernerstorfer *et al.*, 1997. *Chem. Commun.*, 20: 1949-50; Clark *et al.*, 1999. *Chem. Eur. J.*, 5: 782-792; Blackwell *et al.*, 1998 *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37: 3281-3284; Ripka, A. *et al.*, 1998. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8: 357-360; Miller *et al.*, 1996. *J. Am. Chem. Soc.*, 118: 9606-9614; Clark *et al.*, 1995. *J. Am. Chem. Soc.*, 117: 12364-12365; Miller *et al.*, 1995. *J. Am. Chem. Soc.*, 117: 5855-5856). Se puede preparar cualquier amino ácido C-alilado o posiblemente amino ácido N-alilado y emplearlos en esta reacción para preparar péptidos cíclicos con puentes con el grupo carba como sustitutos de péptidos que contienen enlaces disulfuro.

También se pueden preparar nuevos compuestos con grupos olefínicos. La funcionalización de la tirosina hidroxilo con una conexión que contiene olefina es una opción. El grupo ϵ -amino lisina es otra opción cuando hay un apéndice de la unidad que contiene olefina como parte de una fracción acilante, por ejemplo. Si en vez de que el

grupo amino de la cadena lateral de lisina esté alquilado con una conexión que contiene olefina, este puede aún funcionar como un punto de unión para un indicador también. El uso de ácido 5-pentenoico como un agente acilante para los grupos amino de cadena lateral de lisina, ornitina o diaminopropiónico es otra posibilidad. La longitud de la conexión que contiene olefina también puede variarse para explorar las relaciones de actividad estructural.

- 5 Otras modificaciones incluyen manipulaciones de las secuencias peptídicas, que puede esperarse que produzcan péptidos con propiedades biológicas similares o mejoradas. Estas incluyen traslocaciones de amino ácidos (intercambiando amino ácidos en la secuencia), usando péptidos retroinversos en lugar de la secuencia original o una secuencia original modificada, peptoides y secuencias peptoides retroinversas. Se esperan también estructuras en las que los restos específicos son peptoides en lugar de peptídicos, que dan como resultado moléculas híbridas, ni completamente peptídicas ni completamente peptoides.

Enlazadores

- Adicionalmente, las modificaciones incluyen la introducción de enlazadores o espaciadores entre la secuencia diana de la fracción de unión o polipéptido de unión y el marcador detectable. Por ejemplo, el uso de dichos enlazadores/espaciadores puede mejorar las propiedades relevantes de los péptidos de unión (por ejemplo, aumentar la estabilidad en suero, etc.). Estos enlazadores pueden incluir, pero no están limitados a, cadenas de alquilo sustituido o no sustituido, derivados de polietilenglicol, espaciadores de amino ácidos, azúcares o espaciadores alifáticos o aromáticos comunes en la técnica.

- Por ejemplo, los enlazadores adecuados incluyen moléculas reticulantes homobifuncionales y heterobifuncionales. Las moléculas homobifuncionales tienen al menos dos grupos funcionales reactivos que son iguales. Los grupos funcionales reactivos en una molécula homobifuncional incluyen, por ejemplo, grupos aldehído y grupos éster activos. Las moléculas homobifuncionales tienen grupos aldehído que incluyen, por ejemplo, glutaraldehído y subaraldehído.

- Las moléculas enlazadoras homobifuncionales tienen al menos dos unidades éster activas que incluyen ésteres de ácidos dicarboxílicos y N-hidrocisucínimida. Algunos ejemplos de dichos ésteres de N-sucínimida incluyen disucínimidil suberato y ditio-bis-(sucínimidil propionato), y sus ácidos bis-sulfónicos solubles y sales bis-sulfonato como sus sales de sodio y potasio.

- Las moléculas enlazadoras heterobifuncionales tienen al menos dos grupos reactivos diferentes. Algunos ejemplos de reactivos heterobifuncionales contienen enlaces disulfuro reactivos que incluyen N-sucínimidil 3-(2-piridil-ditio) propionato (Carlsson *et al.*, 1978. *Biochem. J.*, 173:723-737), S-4-sucínimidiloxicarbonil-alfa-metilbenciltiósulfato de sodio, y 4-sucínimidiloxicarbonil-alfa-metil-(2-piridilditio)tolueno. Se prefiere N-sucínimidil 3-(2-piridilditio)propionato. Algunos ejemplos de reactivos heterobifuncionales comprenden grupos reactivos que tienen un doble enlace que reaccionan con un grupo tiol incluyen sucínimidil 4-(N-maleimidometil) ciclohexano-1-carboxilato y sucínimidil m-maleimifobenzoato. Otras moléculas heterobifuncionales incluyen sucínimidil 3-(maleimido) propionato, sulfosucínimidil 4-(p-maleimido-fenil) butirato, sulfosucínimidil 4-(N-maleimidometil-ciclohexano)-1-carboxilato, maleimidobenzoil-5N-hidroxi-sucínimida éster.

- Además, los enlazadores que son combinaciones de las moléculas y/o fracciones descritas anteriormente, también pueden emplearse para aprovechar en especial las propiedades del péptido. Las moléculas lipídicas con enlazadores pueden unirse para permitir la formulación de burbujas ultrasónicas, liposomas u otras construcciones basadas en agregación. Dichas construcciones podrían emplearse como agentes para dirigir y administrar un indicador de diagnóstico.

- También se contemplan construcciones que emplean dímeros, multímeros o polímeros de uno o más polipéptidos de unión a cMet. De hecho, existen gran cantidad de pruebas en la literatura de que la unión de péptidos de baja potencia o moléculas pequeñas puede aumentarse sustancialmente mediante la formación de dímeros y multímeros. Por tanto, se contemplan construcciones diméricas y multiméricas (tanto homogéneas como heterogéneas). Las secuencias polipeptídicas de las construcciones diméricas pueden unirse en sus extremos N o C o en el nitrógeno N-épsilon de un resto de lisina situado de forma adecuada (u otra función que porte un grupo derivatizable de forma selectiva tal como un oxiamino u otro grupo nucleófilo lateral) o pueden unirse entre sí por medio de uno o más enlazadores (por ejemplo, los analizados en el presente documento) empleando la química de unión adecuada. Esta química de acoplamiento puede incluir amida, urea, tiourea, oxima o aminoacetilamida (de derivados de cloro o bromoacetamida, pero sin limitarse a ellos). Por ejemplo, los procedimientos para preparar construcciones diméricas o multiméricas de polipéptidos de unión a cMet de la invención incluyen al menos los analizados a continuación.

Procedimiento A

- Los péptidos de unión a cMet totalmente protegidos pueden construirse sobre resina de captura de seguridad de tipo Ellman usando protocolos de síntesis peptídica Fmoc automáticos o manuales (Backes y otros, 1996. *J. Am. Chem. Soc.*, 118:3055-56). Por separado, puede construirse un derivado de dilisina en resina de 2-clorotritilo usando procedimientos estándar conocidos en la técnica de la síntesis peptídica (Fields y otros, "Principles and Practice of Solid Phase Synthesis" en *Synthetic Peptides, A Users Guide*, Grant, Ed. (W.H. Freeman Co., Nueva York, 1992), cap. 3, pág. 77-183; Barlos y otros, "Convergent Peptide Synthesis" en *Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis*, Chan,

W.C. y White, P.D., Ed. (Oxford University Press, Nueva York, 2000), cap. 9, pág. 215-228). Su liberación de la resina de 2-clorotritilo sin la eliminación de los grupos protectores de la cadena lateral, la activación del grupo carboxilo y el acoplamiento a cualquier grupo marcador funcionalizado con amina proporciona un derivado de dilisina cuyos átomos de nitrógeno laterales protegidos pueden desenmascarse para dar dos grupos amino libres.

5 La resina de captura de seguridad mencionada anteriormente se activa y el derivado de dilisina funcionalizado con un grupo marcador con el N desprotegido deseado se añade a la resina de captura de seguridad activada. Los grupos amino laterales se acilan por medio del extremo carboxilo del péptido unido a la resina de captura de seguridad, que se separa ahora de la resina y representa una parte integral de la estructura de dilisina. Puede emplearse un exceso del péptido unido a la resina de captura de seguridad para asegurar la reacción completa de los grupos amino de la construcción de dilisina. La optimización de la proporción de los compañeros de reacción en este esquema optimiza el rendimiento. Los grupos protectores de los péptidos de unión a cMet se eliminan empleando protocolos de escisión a base de ácido trifluoroacético.

15 La síntesis de construcciones diméricas y multiméricas en las que dos o más péptidos de unión a cMet están presentes en una construcción se logra fácilmente. Pueden emplearse esquemas de protección ortogonal (tales como un grupo aliloxycarbonilo en un nitrógeno y un grupo Fmoc en el otro, o emplear el grupo Fmoc conjuntamente con el grupo protector iV-Dde en el otro, por ejemplo) para distinguir los átomos de nitrógeno laterales de los derivados de dilisina descritos anteriormente. El desenmascaramiento de uno de los grupos amino, seguido por la reacción del producto resultante con un péptido de unión a cMet unido a una resina de captura de seguridad activada como se describe anteriormente proporciona una construcción de dilisina con un único péptido de unión a cMet unido. La eliminación del segundo grupo protector desenmascara el nitrógeno que queda (Mellor y otros, "Synthesis of Modified Peptides" en Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis, Chan, W.C. y White, P.D., Ed. (Oxford University Press, Nueva York, 2000), cap. 6, pág. 169-176). El producto resultante puede hacerse reaccionar con una segunda resina de captura de seguridad que porta otro péptido de unión a cMet para proporcionar una construcción homodimérica totalmente protegida, que después de la eliminación de los grupos protectores con ácido trifluoroacético proporciona el material deseado.

Procedimiento B

Se ensambla un péptido de unión a cMet en una resina de amida Rink mediante procedimientos de acoplamiento de péptidos automáticos o manuales, habitualmente empleando protocolos de síntesis peptídica Fmoc. El péptido puede poseer un extremo C o un extremo N funcionalizado con un enlazador o una construcción de enlazador-grupo marcador que puede poseer un grupo nucleófilo adicional tal como el grupo ϵ -amino de un resto de lisina, por ejemplo. La escisión de los grupos protectores se logra empleando ácido trifluoroacético con modificadores adecuados en función de la naturaleza del péptido. El péptido totalmente desprotegido se hace reaccionar entonces con un gran exceso de un electrófilo bifuncional tal como el éster de bis-N-hidroxisuccinimida del ácido glutárico comercialmente disponible (Tyger Scientific, Inc., Princeton, NJ). El éster de mono-N-hidroxisuccinimidilo del ácido glutárico monoamidado resultante se trata después con un equivalente adicional del mismo péptido o un equivalente de un péptido de unión a cMet diferente. La purificación del material resultante por HPLC proporciona la construcción homodimérica deseada que porta un grupo marcador adecuado.

Procedimiento C

40 Puede emplearse un esquema modular para preparar construcciones diméricas o multiméricas superiores que portan grupos marcadores adecuados como se definen anteriormente. En una ilustración sencilla, la resina de amida Rink de fmoc-lisina(iV-Dde) se trata con piperidina para eliminar el resto fmoc. Después, se acopla una función marcadora, tal como biotina, 5-carboxifluoresceína o N,N-dimetil-Gly-Ser(O-t-Bu)-Cys(Acm)-Gly-OH, al átomo de nitrógeno. A continuación, la resina se trata con hidrazina para eliminar el grupo iV-Dde. Después de lavarla exhaustivamente, la resina se trata con cloruro cianúrico y se une a la resina una base impedida tal como diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como DMF, NMP o diclorometano para proporcionar una diclorotriazina monofuncionalizada unida a la resina. El desplazamiento sucesivo subsiguiente de los átomos de cloro restantes mediante dos equivalentes de un péptido de unión a cMet proporciona una construcción homodimérica funcionalizada con un grupo marcador unida a la resina (Falorni, M. y otros, 1998. Tetrahedron Lett., 39:7607-7610; Johnson, C. y otros, 1998. Tetrahedron, 54:4097-4106; Stankova, M. y Lebl, M., 1996. Mol. Divers., 2:75-80). Los péptidos de entrada pueden estar protegidos o desprotegidos, según requiera la situación. La escisión de grupos protectores se logra empleando reactivos de desprotección a base de ácido trifluoroacético como se describe anteriormente y los materiales deseados se purifican mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

55 Se entiende que en cada uno de estos procedimientos pueden emplearse los derivados de lisina en serie para aumentar la multiplicidad de los multímeros. El uso de moléculas más rígidas, relacionadas, que portan el número necesario de átomos de nitrógeno ortogonalmente protegidos o enmascarados para que actúen como armazones para variar la distancia entre los péptidos de unión a cMet, para aumentar la rigidez de la construcción (restringiendo el movimiento y las posiciones relativas de los péptidos de unión a cMet unos con respecto a otros y al marcador) está totalmente dentro del alcance de los procedimientos A-C y todos los demás procedimientos descritos en el presente documento.

60 Las fracciones de unión a cMet como se define en las reivindicaciones (por ejemplo, polipéptidos y construcciones

polipeptídicas multiméricas) son útiles para la detección y/o formación de imágenes de cMet *in vivo*, y particularmente para la detección y/o formación de imágenes de sitios de angiogénesis, en las que HGF y cMet están íntimamente implicados, como se explica en el presente documento.

In vivo

5 Formación de imágenes de diagnóstico

Un uso particularmente preferido para los polipéptidos y construcciones polipeptídicas multiméricas de acuerdo con la presente invención como se define en las reivindicaciones es crear imágenes visualmente legibles de tejidos que expresan cMet, tales como, por ejemplo, tumores neoplásicos, que presentan hiperproliferación. Los polipéptidos de unión a cMet y construcciones polipeptídicas multiméricas desveladas en el presente documento y como se define en las reivindicaciones pueden transformarse en reactivos de formación de imágenes conjugando los polipéptidos con un marcador apropiado para la detección de diagnóstico, opcionalmente mediante un enlazador. Preferentemente, un péptido o construcciones polipeptídicas multiméricas, que presentan una especificidad mucho más elevada por cMet o HGF/cMet que por otras proteínas en suero, se conjugan o se ligan con un marcador apropiado para la metodología de detección a emplear. Por ejemplo, el polipéptido que se une al complejo HGF/cMet o a cMet puede conjugarse con o sin un enlazador a un quelato paramagnético adecuado para formación de imágenes por resonancia magnética (MRI), con un radiomarcador adecuado para rayos X, tomografía de emisión de positrones (PET) o formación de imágenes escintigráficas (incluyendo un quelante para un metal radiactivo) con un agente de contraste de ultrasonidos (por ejemplo, una microburbuja estabilizada, un microglobo, una microesfera o lo que se denomina "liposoma" cargado con gas) adecuado para la detección por ultrasonidos, o con un colorante óptico de formación de imágenes.

Los enlazadores adecuados pueden incluir los indicados en el presente documento, incluyendo cadenas de alquilo sustituido o no sustituido, cadenas de amino ácidos (por ejemplo poliglicina), polietilenglicoles, poliamidas y otros enlazadores conocidos en la técnica.

En general, la técnica de usar una fracción de unión a cMet marcada detectable se basa en la premisa de que el marcador genera una señal que es detectable fuera del cuerpo del paciente. Por ejemplo, cuando la fracción de unión a cMet marcada de manera detectable se administra al paciente en el que es deseable detectar, por ejemplo, la hiperproliferación, la alta afinidad de la fracción de unión a cMet por cMet causa que la fracción de unión se una al sitio de hiperproliferación y acumule el marcador en el sitio. Se permite un tiempo suficiente para que la fracción de unión marcada se localice en el sitio de proliferación. La señal generada por el péptido marcado se detecta mediante un dispositivo de exploración que variará de acuerdo con el tipo de marcador usado, y la señal se convierte después en una imagen del sitio de proliferación.

En otra realización, en lugar de marcar directamente un polipéptido de unión a cMet o una construcción polipeptídica multimérica con un marcador detectable o una construcción radioterapéutica, pueden conjugarse uno o más péptidos o construcciones como se define en las reivindicaciones, por ejemplo con avidina, biotina o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se unirá al marcador detectable o radioterapéutico. Por ejemplo, uno o más péptidos de unión a cMet pueden conjugarse con estreptavidina (posiblemente generando una unión multivalente) para la unión *in vivo* a células que expresan cMet. Después de que la construcción de direccionamiento no unida se elimine del cuerpo, puede infundirse un marcador detectable biotinilado o una construcción radioterapéutica (por ejemplo, una molécula de quelato complejada con un metal radioactivo) y rápidamente se concentra en el lugar donde se une la construcción de direccionamiento. Este enfoque, en algunas situaciones puede reducir el tiempo necesario después de administrar el marcador detectable después de que tenga lugar la formación de la imagen. También puede aumentar la señal de la proporción de interferencia en el sitio diana, al disminuir la dosis del marcador detectable o la construcción radioterapéutica requerida. Esto es particularmente útil cuando se usa un marcador radiactivo o un agente radioterapéutico a medida que se disminuye la dosis de radiación que se administra a sitios de radiosensibilidad normales en el organismo, tal como, médula ósea, riñones e hígado. Este enfoque, en ocasiones denominado enfoque de pre-direccionamiento o de dos etapas o de tres etapas, se revisa en S. F. Rosebrough en *Q. J. Nucl. Med.*, 40: 234-251 (1996).

A. Formación de imágenes por resonancia magnética

Las fracciones de unión a cMet como se define en las reivindicaciones pueden conjugarse ventajosamente con un quelato metálico paramagnético para formar un agente de contraste para su uso en MRI. Los iones metálicos paramagnéticos preferidos tienen números atómicos 21-29, 42, 44 o 57-83. Esto incluye iones de las series de metales de transición o lantánidos que tienen uno, y más preferentemente cinco o más, electrones no apareados y un momento magnético de al menos 1,7 magnetones de Bohr. Los metales paramagnéticos preferidos incluyen, pero sin limitación, cromo (III), manganeso (II), manganeso (III), hierro (II), hierro (III), cobalto (II), níquel (II), aluminio (II), praseodimio (III), neodimio (III), samario (III), gadolinio (III), terbio (III), disprosio (III), holmio (III), erbio (III), europio (III) e iterbio (III), cromio (III), hierro (III) y gadolinio (III). El catión trivalente, Gd^{3+} , se prefiere particularmente para agentes de contraste MRI, debido a su alta tasa de relajación y baja toxicidad, con la ventaja adicional de que existe solamente en un estado de oxidación biológicamente accesible, lo que minimiza la metabolización indeseada de los metales por un paciente. Otro metal útil es Cr^{3+} , que es relativamente asequible. Los quelatos de $Gd(III)$ se han

usado para aplicaciones MR radiológicas y clínicas desde 1988, y aproximadamente el 30 % de los exámenes MR normalmente emplean un agente de contraste basado en gadolinio.

El médico tratante seleccionará un metal de acuerdo con la dosis necesaria para detectar la proliferación celular y considerar otros factores tales como toxicidad del metal contra el sujeto. Véase Tweedle *et al.*, *Magnetic Resonance Imaging* (2ª ed.), vol. 1, Partain *et al.*, Eds. (W.B. Saunders Co. 1988) pág. 796-797. Generalmente, la dosis deseada de un metal individual será proporcional a su tasa de relajación, modificada por la biodistribución, farmacocinética y metabolismo del metal.

El quelante metálico paramagnético es una molécula que tiene uno o más grupos polares que actúan como ligando para, y se complejan con, un metal paramagnético. Los quelantes adecuados se conocen en la técnica e incluyen ácidos con grupos de metileno fosfónico, grupos ácido metileno carbohidroxamina, grupos carboxietileno, o grupos carboximetileno. Los ejemplos de quelantes incluyen, pero sin limitación, ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclo-tetradecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA), 1,4,7-tricarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano 1-sustituido (DO3A), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y ácido 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,4,8,11-tetraacético (TETA). Los ligandos quelantes adicionales son etilen bis-(2-hidroxi-fenilglicina) (EHPG) y derivados de los mismos, incluyendo 5-Cl-EHPG, 5-Br-EHPG, 5-Me-EHPG, 5-*t*-Bu-EHPG y 5-*sec*-Bu-EHPG; ácido benzodietilentriamina pentaacético (benzo-DTPA) y derivados del mismo, incluyendo dibenzo-DTPA, fenil-DTPA, difenil-DTPA, bencil-DTPA y dibencil DTPA; ácido bis-2 (hidroxibencil)-etilen-diaminodiacético (HBED) y derivados del mismo; la clase de compuestos macrocíclicos que contienen al menos 3 átomos de carbono, más preferentemente al menos 6, y al menos dos heteroátomos (O y/o N), con compuestos macrocíclicos pueden consistir en un anillo, o dos o tres anillos unidos entre sí y a los elementos anulares del mismo, por ejemplo, benzo-DOTA, dibenzo-DOTA y benzo-NOTA, donde NOTA es ácido 1,4,7-triazaciclononano *N,N',N''*-triacético, benzo-TETA, benzo-DOTMA, donde DOTMA es ácido 1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano-1,4,7,10-tetra(metil tetraacético) y benzo-TETMA, donde TETMA es 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,4,8,11-(ácido metil tetraacético); derivados de ácido 1,3-propilen-diaminotetraacético (PDTA) y ácido trietilentetraaminohexaacético (TTHA); derivados de 1,5,10-*N,N',N''*-tris(2,3-dihidroxibenzoil)-tricatecolato (LICAM); y 1,3,5-*N,N',N''*-tris(2,3-dihidroxibenzoil) aminometilbenceno (MECAM). Un quelante preferido para su uso en la presente invención es DTPA, y se prefiere particularmente el uso de DO3A. En los documentos WO 98/18496, WO 86/06605, WO 91/03200, WO 95/28179, WO 96/23526, WO 97/36619, PCT/US98/01473, PCT/US98/20182 y US 4.899.755, US 5.474.756, US 5.846.519 y US 6.143.274 se describen ejemplos de quelantes representativos y grupos quelantes contemplados por la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, el quelante del agente de contraste MRI se acopla al polipéptido de unión a cMet. El posicionamiento del quelante debe seleccionarse para no interferir con la afinidad de unión o especificidad del polipéptido de unión a cMet. Preferentemente, el quelante se anexará bien en el extremo N o en el extremo C, sin embargo el quelante también puede unirse en cualquier sitio dentro de la secuencia. En realizaciones preferidas, un quelante que tiene un grupo de ácido carboxílico central libre (por ejemplo, DTPA-Asp(β -COOH)-OtBu) hace fácil su unión en el extremo N del péptido por la formación de un enlace amida. El quelante también puede unirse al extremo C con la ayuda de un enlazador. Como alternativa, puede emplearse química de conjugación con isotiocianato como una manera para unir el grupo isotiocianato apropiado portador de DTPA a un grupo amino libre en cualquier lado dentro de la secuencia peptídica.

En general, la fracción de unión a cMet puede unirse directa o covalentemente al quelante metálico (u otro marcador detectable) o este puede acoplarse o conjugarse al quelante metálico usando un enlazador, que puede ser, sin limitación, amida, urea, acetal, éster doble, carbonilo, carbamato, tiourea, sulfona, tioéster, éster, éter, disulfuro, lactona, imina, fosforilo, o enlaces fosfoéster; cadenas de alquilo sustituido o no sustituido saturado o insaturado; cadenas de aminoácidos lineales, ramificadas o cíclicas de un solo aminoácido o de diferentes aminoácidos (por ejemplo, extensiones del extremo N o C de la fracción de unión a cMet); polietilenglicoles (PEG) derivatizados o no derivatizados, cadenas de polioxietileno o polivinilpiridina; cadenas de poliamidas sustituidas o no sustituidas; poliamina derivatizada o no derivatizada, poliéster, polietilenimina, poliacrilato, alcohol (polivinílico), poliglicerol o cadenas de oligosacárido (por ejemplo, dextrano); copolímeros de bloques alternos; ácidos malónico, succínico, glutárico, adípico y pimélico; ácido caproico; diaminas y dialcoholes simples; cualquiera de los otros enlazadores desvelados en el presente documento; o cualquier otro enlazador polimérico simple conocido en la técnica (véanse, por ejemplo, los documentos WO 98/18497 y WO 98/18496). Preferentemente, el peso molecular del enlazador se controlará estrechamente. El tamaño de los pesos moleculares puede variar de menos de 100 a 1000. Preferentemente, el peso molecular del enlazador es menor de 100. Además, puede ser deseable utilizar un enlazador que sea biodegradable *in vivo* para proporcionar vías eficientes de excreción para los reactivos formadores de imágenes para su uso en la presente invención como se define en las reivindicaciones. Dependiendo de su localización dentro del enlazador, dichas funcionalidades biodegradables pueden incluir funcionalidades éster, doble éster, amida, fosfoéster, éter, acetal y cetal.

En general, pueden usarse métodos conocidos para acoplar el quelante metálico y la fracción de unión a cMet usando dichos enlazadores (documentos WO 95/28967, WO 98/18496, WO 98/18497 y las discusiones en los mismos). La fracción de unión a cMet puede ligarse a través de un extremo N o C mediante un enlace amida, por ejemplo, con un metal que coordina una estructura de nitrógeno de un quelante metálico o a un brazo de acetato del propio quelante metálico. La presente divulgación contempla la unión del quelante en cualquier posición, siempre

que el quelante metálico conserve la capacidad de unirse al metal estrechamente para minimizar la toxicidad. De manera similar, la fracción de unión a cMet puede modificarse o alargarse para generar una localización para la unión a un quelante metálico, siempre y cuando dicha modificación o alargamiento no elimine su capacidad de unirse a cMet.

- 5 Los reactivos de contraste MRI preparados de acuerdo con la divulgación del presente documento pueden usarse de la misma que los reactivos de contraste MRI convencionales. Cuando se realiza la formación de imágenes de un sitio de hiperproliferación, por ejemplo, pueden preferirse determinadas técnicas MR y secuencias de pulso para potenciar el contraste del sitio en la sangre y tejidos de fondo. Estas técnicas incluyen (pero sin limitación), por ejemplo, secuencias de angiografía con sangre negra, que pretenden oscurecer la sangre, tales como secuencias spin eco rápidas (Alexander, A. *et al.*, 1998, *Magn. Reson. Med.*, 40: 298-310) y secuencias gradiente eco de flujo deteriorado (Edelman, R. *et al.*, 1990, *Radiology*, 177:45-50). Estos métodos también incluyen técnicas independientes de flujo que potencian la diferencia de contraste, tales como secuencias preparadas para recuperación por inversión o para recuperación por saturación, que aumentarán el contraste entre el tumor angiogénico y los tejidos de fondo. Finalmente, las preparaciones de transferencia de magnetización también pueden mejorar el contraste con estos agentes (Goodrich, K. *et al.*, 1996. *Invest. Radiol.*, 31:323-32).

El reactivo marcado se administra al paciente en forma de una composición inyectable, preferentemente por vía parenteral, lo que significa por vía intravenosa, intraarterial, intratecal, intersticial o intracavitaria. Para la formación de imágenes activas de angiogénesis, se prefiere la administración intravenosa o intraarterial. Para MRI, se contempla que el sujeto reciba una dosificación de agente de contraste suficiente para potenciar la señal MR en el sitio de la angiogénesis al menos 10 %. Después de la inyección con el reactivo MRI que contiene la fracción de unión a cMet, al paciente se le realiza un escáner en el aparato MRI para determinar la localización de cualquier sitio de hiperproliferación. En entornos terapéuticos, después de la identificación de un sitio de hiperproliferación (por ejemplo, tumor), puede administrarse inmediatamente un agente tumoricida o un agente anti-hiperproliferativo (por ejemplo, inhibidores de HGF), si fuera necesario y al paciente posteriormente se le puede realizar un escáner para visualizar la regresión del tumor o la detención de la angiogénesis.

B. Formación de imágenes por ultrasonido

Quando el ultrasonido se transmite a través de una sustancia, las propiedades acústicas de la sustancia dependerán de la velocidad de las transmisiones y de la densidad de la sustancia. Los cambios en las propiedades acústicas serán más acentuados en la interfaz de diferentes sustancias (sólidos, líquidos, gases). Los agentes de contraste de ultrasonido son reflectantes de ondas de sonido intensas debido a las diferentes acústicas entre el agente y el tejido circundante. Los agentes de contraste de ultrasonido que generan gas o que contienen gas son particularmente útiles debido a la diferencia acústica entre el líquido (por ejemplo, sangre) y el agente de contraste de ultrasonido que genera gas o que contiene gas. Debido a su tamaño, los agentes de contraste de ultrasonido comprenden microburbujas, microglobos y similares pueden permanecer durante más tiempo en la corriente sanguínea después de la inyección en comparación con otras fracciones detectables; un agente de ultrasonido específico de cMet dirigido, podría, por lo tanto, demostrar una formación de imágenes superior de sitios de hiperproliferación (por ejemplo, cáncer) y angiogénesis.

En este aspecto de la invención, la fracción de unión a cMet como se define en las reivindicaciones puede unirse a un material que es útil para la formación de imágenes por ultrasonidos. Por ejemplo, una o más construcciones polipeptídicas multiméricas o polipéptidos de unión a cMet, como se define en las reivindicaciones, pueden unirse a materiales empleados para formar vesículas (por ejemplo, microburbujas, microglobos, microesferas, etc.) o emulsiones que contienen un líquido o un gas, que funciona como marcador detectable (por ejemplo, un gas ecogénico o un material capaz de generar un gas ecogénico). Los materiales para la preparación de dichas vesículas incluyen tensioactivos, lípidos, esfingolípidos, oligolípidos, fosfolípidos, proteínas, polipéptidos, hidratos de carbono y materiales poliméricos sintéticos o naturales (documentos WO 98/53857, WO 98/18498, WO 98/18495, WO 98/18497, WO 98/18496 y WO 98/18501).

Para los agentes de contraste que comprenden suspensiones de microburbujas estabilizadas (una realización preferida), se prefieren fosfolípidos, y particularmente fosfolípidos saturados. Como ejemplos de fosfolípidos adecuados se incluyen ésteres de glicerol con una o dos (iguales o diferentes) moléculas de ácidos grasos y con ácido fosfórico, en los que el resto ácido fosfórico está a su vez unido a un grupo hidrófilo, tal como colina, serina, inositol, glicerol, etanolamina y grupos similares. Los ácidos grasos presentes en los fosfolípidos son en general ácidos alifáticos de cadena larga, que típicamente contienen de 12 a 24 átomos de carbono, preferentemente de 14 a 22, que pueden estar saturados o pueden contener una o más insaturaciones. Son ejemplos de ácidos grasos adecuados ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquidónico, ácido behénico, ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico. En la técnica también se conocen monoésteres de fosfolípidos como formas "liso" de los fosfolípidos. Son ejemplos adicionales de fosfolípidos los ácidos fosfatídicos, es decir, los diésteres de ácido glicerol-fosfórico con ácidos grasos, esfingomielinas, es decir, los análogos de fosfatidilcolina en los que el resto del glicerol diéster con ácidos grasos está reemplazado por una cadena de ceramida, cardiolipinas, es decir, los ésteres de 1,3-difosfatidilglicerol con un ácido graso, gangliósidos, cerebrosidos, etc.

60 Como se usa en el presente documento, el término "fosfolípidos" incluye productos de origen natural, semisintéticos

o preparados sintéticamente que pueden emplearse individualmente o como mezclas.

Los ejemplos de fosfolípidos de origen natural son lecitinas naturales (derivados de fosfatidilcolina (PC)) tales como, típicamente, semilla de soja o lecitinas de yema de huevo. Los ejemplos de fosfolípidos semisintéticos son los derivados parcial o completamente hidrogenados de las lecitinas de origen natural.

- 5 Los ejemplos de fosfolípidos sintéticos son, por ejemplo, dilauriloil-fosfatidilcolina ("DLPC"), dimiristoil-fosfatidilcolina ("DMPC"), dipalmitoil-fosfatidilcolina ("DPPC"), diaraquidoilfosfatidilcolina ("DAPC"), distearoil-fosfatidilcolina ("DSPC"), 1-miristoil-2-palmitoilfosfatidilcolina ("MPPC"), 1-palmitoil-2-miristoilfosfatidilcolina ("PMCP"), 1-palmitoil-2-estearoilfosfatidilcolina ("PSPC"), 1-estearoil-2-palmitoil-fosfatidilcolina ("SPPC"), dioleoilfosfatidilcolina ("DOPC"), 1-2 distearoil-sn-glicero-3-etilfosfocolina (etil-DSPC), dilauriloil-fosfatidilglicerol ("DLPG") y sus sales metálicas alcalinas, diaraquidoilfosfatidilglicerol ("DAPG") y sus sales metálicas alcalinas, dimiristoilfosfatidilglicerol ("DMPG") y sus sales metálicas alcalinas, dipalmitoilfosfatidilglicerol ("DPPG") y sus sales metálicas alcalinas, distearoilfosfatidilglicerol ("DSPG") y sus sales metálicas alcalinas, dioleoilfosfatidilglicerol ("DOPG") y sus sales metálicas alcalinas, ácido dimiristoil fosfatídico ("DMPA") y sus sales metálicas alcalinas, ácido dipalmitoil fosfatídico ("DPPA") y sus sales metálicas alcalinas, ácido distearoil fosfatídico ("DSPA"), ácido diaraquidoil fosfatídico ("DAPA") y sus sales metálicas alcalinas, dimiristoil fosfatidil-etanolamina ("DMPE"), dipalmitoil fosfatidiletanolamina ("DPPE"), distearoil fosfatidil-etanolamina ("DSPE"), dimiristoil fosfatidilserina ("DMPS"), diaraquidoil fosfatidilserina ("DAPS"), dipalmitoil fosfatidilserina ("DPPS"), distearoilfosfatidilserina ("DSPS"), dioleoilfosfatidilserina ("DOPS"), dipalmitoil esfingomielina ("DPSP") y distearoil esfingomielina ("DSSP"). En una realización preferida, al menos una de las fracciones de fosfolípido tiene la estructura mostrada en las FIGS. 7A o 7B, y se describe en el documento US 5.686.060.

Otros fosfolípidos preferidos incluyen dipalmitoilfosfatidilcolina, ácido dipalmitoilfosfatídico y dipalmitoilfosfatidilserina. Las composiciones también pueden contener PEG-4000 y/o ácido palmítico. Puede emplearse cualquiera de los gases desvelados en el presente documento o conocidos por el experto en la materia; sin embargo, se prefieren los gases inertes, tales como SF₆ o fluorocarbonos como CF₄, C₃F₈ y C₄F₁₀.

- 25 Las microburbujas llenas de gas preferidas pueden prepararse por medios conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, por un método descrito en una cualquiera de las siguientes patentes: EP 554213, US 5.413.774, US 5.578.292, EP 744962, EP 682530, US 5.556.610, US 5.846.518, US 6.183.725, EP 474833, US 5.271.928, US 5.380.519, US 5.531.980, US 5.567.414, US 5.658.551, US 5.643.553, US 5.911.972, US 6.110.443, US 6.136.293, EP 619743, US 5.445.813, US 5.597.549, US 5.686.060, US 6.187.288 y US 5.908.610.

- 30 Las suspensiones de microburbujas preferidas pueden prepararse a partir de fosfolípidos usando procesos conocidos tales como secado por congelación o secado por pulverización de soluciones de los fosfolípidos en bruto en un disolvente adecuado o usando los procesos expuestos en los documentos EP 554213; US 5.413.774; US 5.578.292; EP 744962; EP 682530; US 5.556.610; US 5.846.518; US 6.183.725; EP 474833; US 5.271.928; US 5.380.519; US 5.531.980; US 5.567.414; US 5.658.551; US 5.643.553; US 5.911.972; US 6.110.443; US 6.136.293; EP 619743; US 5.445.813; US 5.597.549; US 5.686.060; US 6.187.288 y US 5.908.610. Más preferentemente, los fosfolípidos se disuelven en un disolvente orgánico y la solución se seca sin pasar a través de una fase de formación de liposomas. Esto puede realizarse disolviendo los fosfolípidos en un disolvente orgánico adecuado junto con una sustancia estabilizadora hidrófila o un compuesto soluble tanto en el disolvente orgánico como en agua y secando por congelación o por pulverización la solución. En esta realización, los criterios usados para la selección del estabilizador hidrófilo es su solubilidad en el disolvente orgánico de elección. Son ejemplos de compuestos estabilizadores hidrófilos solubles en agua y el disolvente orgánico, por ejemplo, un polímero, como polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), polietilenglicol (PEG), etc., ácido málico, ácido glicólico, maltol y similares. Dichos compuestos hidrófilos también ayudan a homogeneizar la distribución del tamaño de las microburbujas y potenciar la estabilidad durante el almacenamiento. Puede usarse cualquier disolvente orgánico adecuado siempre que su punto de ebullición sea suficientemente bajo y su punto de fusión sea suficientemente alto para facilitar el secado posterior. Los disolventes orgánicos típicos incluyen, por ejemplo, dioxanos, ciclohexanol, butanol terciario, tetraclorodifluoro etileno (C₂Cl₄F₂) o 2-metil-2-butanol. Se prefiere 2-metil-2-butanol y C₂Cl₄F₂.

- 50 Antes de la formación de la suspensión de las microburbujas por dispersión en un vehículo acuoso, los polvos fosfolípidos secados por congelación o por pulverización se ponen en contacto con aire u otro gas. Cuando se ponen en contacto con el vehículo acuoso los fosfolípidos en polvo cuya estructura se ha alterado formarán segmentos lamelarizados o laminarizados que estabilizarán las microburbujas del gas disperso en su interior. Este método permite la producción de suspensiones de microburbujas, que son estables incluso cuando se conservan durante periodos prolongados, y se obtienen mediante disolución simple de los fosfolípidos laminarizados secos, que se han conservado con un gas deseado, sin agitar ni remover violentamente.

- 55 A menos que contenga un gas hiperpolarizado, que se sabe que requiere condiciones de almacenamiento especiales, el resto liofilizado o secado por congelación puede conservarse y transportarse sin necesidad de controlar la temperatura de su entorno y en particular puede proporcionarse a hospitales y a los médicos para la formulación en el sitio en una suspensión administrable lista para usar sin la necesidad de que dichos usuarios tengan instalaciones de almacenamiento especiales.

Preferentemente, en dicho caso esto puede proporcionarse en forma de un kit de dos componentes. El kit de dos componentes puede incluir dos envases distintos o un envase con una doble cámara. En el primer caso, preferentemente, el envase es un vial cerrado con un tabique convencional, en el que el vial que contiene el resto liofilizado de la etapa b) se sella con un tabique a través del cual puede inyectarse el vehículo líquido usando una jeringa opcionalmente precargada. En dicho caso la jeringa se usa como envase del segundo componente y también se usa después para inyectar el agente de contraste. En el último caso, preferentemente, el envase de doble cámara es una jeringa de doble cámara y una vez que el resto liofilizado/secado por congelación se ha reconstituido y después se mezcla adecuadamente o se agita suavemente, el envase puede usarse directamente para inyectar el agente de contraste. En ambos casos, se proporcionan medios para dirigir o permitir la aplicación de suficiente energía formadora de burbuja en el contenido del envase. Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, en los agentes de contraste estabilizados el tamaño de las microburbujas de gas es sustancialmente independiente de la cantidad de energía de agitación aplicada al producto seco reconstituido. Por consiguiente, no se requiere más que una suave agitación manual para proporcionar productos reproducibles con un tamaño de microburbuja consistente.

El experto en la materia puede apreciar que pueden usarse otros sistemas de reconstitución de dos cámaras capaces de combinar el polvo seco con la solución acuosa de una manera estéril. En dichos sistemas, es particularmente ventajoso si la fase acuosa puede interponerse entre el gas insoluble en agua y el entorno, para aumentar la vida útil del producto. Cuando un material necesario para formar el agente de contraste no está ya presente en el envase (por ejemplo, una fracción de unión a cMet para unirse al fosfolípido durante la reconstitución), este puede envasarse con el otro componente del kit, preferentemente en una forma o en un envase adaptado para facilitar la fácil combinación con los otros componentes del kit.

No se requieren envases, viales o sistemas de conexión específicos; pueden usarse envases, viales y adaptadores convencionales. El único requisito es un buen cierre entre el tapón y el envase. Por lo tanto, la calidad del cierre es un asunto de interés principal; cualquier degradación de la integridad del cierre puede permitir que sustancias no deseables entren en el vial. Además, para asegurar la esterilidad, la retención del vacío es esencial para productos cerrados a presión ambiente o reducida para garantizar la seguridad y la correcta reconstitución. El tapón, puede ser un compuesto o una formulación multicomponente basada en un elastómero, tal como poli(isobutileno) o caucho de butilo.

Como alternativa, las microburbujas pueden prepararse suspendiendo un gas en una solución acuosa a una alta velocidad de agitación, como se desvela, por ejemplo, en el documento WO 97/29783. Un proceso adicional para preparar microburbujas se desvela en la solicitud de patente Europea en trámite junto con la presente n.º 03002373, que comprende la preparación de una emulsión de un disolvente orgánico en un medio acuoso en presencia de un fosfolípido y posteriormente liofilizar dicha emulsión, después de etapas de lavado y/o filtración opcionales.

Pueden incluirse aditivos conocidos por los expertos en la materia en las suspensiones de microburbujas estabilizadas. Por ejemplo, pueden añadirse tensioactivos no formadores de película, incluyendo polioxipropilenglicol y polioxietilenglicol y compuestos similares, así como diversos copolímeros de los mismos; ácidos grasos tales como ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquidónico u otros derivados, ergosterol, fitoesterol, sitoesterol, lanoesterol, tocoferol, galato de propilo, palmitato de ascorbil e hidroxitolueno butilado. La cantidad de estos tensioactivos no formadores de película es normalmente hasta el 50 % en peso de la cantidad total de los tensioactivos pero preferentemente de entre el 0 y el 30 %.

En aplicaciones de ultrasonidos los agentes de contraste formados por microburbujas estabilizadas con fosfolípidos pueden, por ejemplo, administrarse en dosis tales que la cantidad del fosfolípido inyectado está en el intervalo de 0,1 a 200 :g/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 30 :g/kg.

Otras suspensiones que contienen gas incluyen las desveladas por ejemplo en los documentos US 5.798.091, WO 97/29783, EP 881 915. Estos agentes pueden prepararse como se describe en los documentos US 5.798.091 o WO 97/29783.

Otro agente de contraste de ultrasonidos preferido comprende microglobos. El término "microglobo" se refiere a cuerpos rellenos de gas con un material de recubrimiento o envoltura. Pueden encontrarse más formulaciones de microglobo y métodos de preparación en los documentos EP 324 938 (US 4.844.882); US 5.711.933; US 5.840.275; US 5.863.520; US 6.123.922; US 6.200.548; US 4.900.540; US 5.123.414; US 5.230.882; US 5.469.854; US 5.585.112; US 4.718.433; US 4.774.958; WO 95/01187; US 5.529.766; US 5.536.490; y US 5.990.263.

Los microglobos preferidos tienen una envoltura que incluye un polímero fisiológicamente compatible biodegradable o, un lípido sólido biodegradable. Los polímeros útiles para la preparación de microglobos pueden seleccionarse de polímeros biodegradables fisiológicamente compatibles, tales como cualquiera de los descritos en cualquiera de las siguientes patentes: EP 458745; US 5.711.933; US 5.840.275; EP 554213; US 5.413.774; y US 5.578.292. En particular, el polímero puede seleccionarse de polímeros biodegradables fisiológicamente compatibles, tales como polisacáridos de baja solubilidad en agua, polilactidas y poliglicolidas y sus copolímeros, copolímeros de lactidas y lactonas tales como ϵ -caprolactona, γ -valerolactona y polipéptidos. Otros polímeros adecuados incluyen poli(orto)ésteres (véanse, por ejemplo, los documentos US 4.093.709; US 4.131.648; US 4.138.344; US 4.180.646); ácido poliláctico y poliglicólico y sus copolímeros, por ejemplo DEXON (Heller, J., 1980. *Biomaterials*, 1: 51-57);

poli(DL-lactida-co-ε-caprolactona), poli(DL-lactida-co-γ-valerolactona), poli(DL-lactida-co-γ-butirolactona), polialquilacrilatos; poliamidas, polihidroxibutirato; polidioxanona; poli-β-aminocetonas (*Polymer*, 23: 1693 (1982)); polifosfacenos (Allcock, H., 1976. *Science*, 193: 1214-1219); y polianhídridos. Los microglobos de la presente invención también pueden prepararse de acuerdo con los métodos del documento WO 96/15815, en el que los microglobos se preparan a partir de una membrana biodegradable que comprende lípidos biodegradables, preferentemente seleccionados de mono- di-, tri-glicéridos, ácidos grasos, esteroides, ceras y mezclas de los mismos. Los lípidos preferidos son di- o tri-glicéridos, por ejemplo di- o tri-miristina, palmitina o estearina, en particular tripalmitina o tristearina.

Los microglobos pueden emplear cualquiera de los gases desvelados en el presente documento conocidos por los expertos en la materia; sin embargo, se prefieren gases inertes tales como gases fluorados. Los microglobos pueden suspenderse en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable con aditivos opcionales conocidos por los expertos habituales en la materia y estabilizantes.

Los microglobos que contienen agentes de contraste se administran típicamente en dosis tales que la cantidad del polímero formador de pared o el lípido es de aproximadamente 10 :g/kg a aproximadamente 20 µg/kg de peso corporal.

Otras formulaciones de agente de contraste que contienen gas incluyen micropartículas (especialmente agregados de micropartículas) que contienen gas contenido en su interior o asociadas con el mismo de otra manera (por ejemplo que se adsorbe en la superficie de las mismas y/o está contenido dentro de espacios, cavidades o poros en su interior). Los métodos para la preparación de estos agentes son como se describe en los documentos EP 0122624; EP 0123235; EP 0365467; US 5.558.857; US 5.607.661; US 5.637.289; US 5.558.856; US 5.137.928; WO 95/21631 o WO 93/13809.

Cualquiera de estas composiciones ultrasonidos también deben, en la medida de lo posible, ser isotónicas con la sangre. Por lo tanto, antes de la inyección, pueden añadirse pequeñas cantidades de agentes isotónicos a cualquiera de las suspensiones de agente de contraste por ultrasonidos anteriores. Los agentes isotónicos son soluciones fisiológicas normalmente usadas en medicina y comprenden solución salina acuosa (NaCl al 0,9 %), solución de glicerol al 2,6 %, solución de dextrosa al 5 %, etc. Además, las composiciones de ultrasonidos pueden incluir aditivos convencionales farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, agentes emulsionantes, agentes modificadores de viscosidad, crioprotectores, lioprotectores, agentes de volumen, etc.

Puede usarse cualquier gas biocompatible en los agentes de contraste por ultrasonidos útiles en la invención como se define en las reivindicaciones. El término "gas" como se usa en el presente documento incluyen cualquier sustancia (incluyendo mezclas) sustancialmente en forma gaseosa a la temperatura corporal humana normal. Por tanto, el gas puede incluir, por ejemplo, aire, nitrógeno, oxígeno, CO₂, argón, xenón o criptón, gases fluorados (incluyendo, por ejemplo, perfluorocarbonos, SF₆, SeF₆), un hidrocarburo de bajo peso molecular (que contiene, por ejemplo, de 1 a 7 átomos de carbono), por ejemplo, un alcano tal como metano, etano, propano, butano o pentano, un cicloalcano tal como ciclopropano, ciclobutano o ciclopenteno, un alqueno tal como etileno, propeno, propadieno o buteno, o un alquino tal como acetileno o propino y/o mezclas de los mismos. Sin embargo, se prefieren los gases fluorados. Las gases fluorados incluyen materiales que contienen al menos un átomo de flúor tales como SF₆, freones (compuestos orgánicos que contienen uno más átomos de carbono y flúor, es decir, CF₄, C₂F₆, C₃F₈, C₄F₈, C₄F₁₀, CBrF₃, CCl₂F₂, C₂ClF₅, y CBrClF₂) y perfluorocarbonos. El término perfluorocarbono se refiere a compuestos que solo contienen carbono y átomos de flúor e incluye, en particular, perfluorocarbonos saturados, insaturados y cíclicos. Los perfluorocarbonos saturados, que son los normalmente preferidos, tienen la fórmula C_nF_{n+2}, donde n es de 1 a 12, preferentemente de 2 a 10, más preferentemente de 3 a 8 e incluso más preferentemente de 3 a 6. Los perfluorocarbonos adecuados incluyen, por ejemplo CF₄, C₂F₆, C₃F₈, C₄F₈, C₄F₁₀, C₅F₁₂, C₆F₁₂, C₇F₁₄, C₈F₁₈, y C₉F₂₀. Más preferentemente, el gas o la mezcla de gas comprenden SF₆ o un perfluorocarbono seleccionado del grupo que consiste en C₃F₈, C₄F₈, C₄F₁₀, C₅F₁₂, C₆F₁₂, C₇F₁₄, C₈F₁₈, siendo C₄F₁₀ particularmente preferido. Véanse además los documentos WO 97/29783, WO 98/53857, WO 98/18498, WO 98/18495, WO 98/18496, WO 98/18497, WO 98/18501, WO 98/05364, WO 98/17324.

En determinadas circunstancias puede ser deseable incluir un precursor para una sustancia gaseosa (por ejemplo, un material que es capaz de convertirse en un gas *in vivo*, a menudo denominado "gas precursor"). Preferentemente, el gas precursor y el gas que lo produce son fisiológicamente aceptables. El gas precursor puede activarse por pH, fotoactivarse, activarse con temperatura, etc. Por ejemplo, pueden usarse determinados perfluorocarbonos como precursores de gases activados por temperatura. Esto perfluorocarbonos, tales como perfluoropentano, tienen una temperatura de transición de fase líquido/gas por encima de la temperatura ambiente (o la temperatura a la cual los agentes se producen y/o conservan) pero por debajo de la temperatura corporal; por tanto, se someten a un cambio de fase y se convierten en un gas dentro del cuerpo humano.

El gas puede comprender una mezcla de gases. Se prefieren particularmente las siguientes combinaciones de mezclas de gases: una mezcla de gases (A) y (B) en la que al menos uno de los gases (B), presente en una cantidad de entre 0,5 - 41 % por volumen, tiene un peso molecular mayor de 80 daltons y es un gas fluorado y (A) se selecciona del grupo que consiste en aire, oxígeno, nitrógeno, dióxido de carbono y mezclas de los mismos, siendo el resto de la mezcla el gas A.

Dado que las vesículas de ultrasonidos pueden ser mayores que los otros marcadores detectables descritos en el presente documento, estas pueden unirse o conjugarse a una pluralidad de polipéptidos de unión a cMet o construcciones polipeptídicas multiméricas para aumentar la eficacia del direccionamiento del agente. La unión de los agentes de contraste de ultrasonido descritos anteriormente (o conocidos por los expertos en la materia) puede ser mediante enlace covalente directo entre el polipéptido de unión a cMet y el material usado para preparar la vesícula o mediante un enlazador, como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, véase el documento WO 98/53857 para una descripción general de la unión de un péptido a un enlazador PEG bifuncional, que después se hace reaccionar con una composición de liposomas (Lanza, G. *et al*, 1997. *Ultrasound Med. Biol.*, 23: 863-870). La estructura de estos compuestos comprende típicamente:

- a) Una parte hidrófoba, compatible con el material que forma la envoltura de la microburbuja o del microglobo, para permitir una incorporación eficaz del compuesto en la envoltura de la vesícula, dicha parte es típicamente una fracción lipídica (por ejemplo, dipalmitina, distearoil);
- b) Un espaciador (típicamente PEG de diferentes pesos moleculares), que puede ser opcional en algunos casos (las microburbujas, por ejemplo, pueden resultar difíciles de secar por congelación si el espaciador es demasiado largo) o preferirse en algunos otros (por ejemplo, los péptidos pueden ser menos activos cuando se conjugan con un microglobo con un espaciador corto);
- c) Un grupo reactivo capaz de reaccionar con una fracción reactiva correspondiente en el péptido a conjugar (por ejemplo, maleimido con el grupo SH de cisteína).

Pueden usarse diversos métodos para preparar suspensiones de microburbujas conjugadas con polipéptidos de unión a cMet. Por ejemplo, se pueden preparar microburbujas derivatizadas con maleimida incorporando 5 % (p/p) de N-MPB-PE (1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-4-(p-maleimido-fenil butiramida), (Avanti Polar-Lipids, Inc., Alabaster, AL) en la formulación de fosfolípido. Después, las soluciones de péptidos de unión a cMet mercaptoacetiladas (10 mg/ml en DMF), que se han incubado en solución de desacetilación (fosfato sódico 50 mM, EDTA 25 mM o dihidroxilamina HCl 0,5 M, pH 7,5) se añaden a la suspensión de microburbujas activada por maleimida. Después de la incubación en la oscuridad, con una agitación suave, las microburbujas conjugadas con péptido pueden purificarse por centrifugación.

Como alternativa, el polipéptido de unión a cMet conjugado con microburbujas puede prepararse usando biotina/avidina. Por ejemplo, las microburbujas conjugadas con avidina pueden prepararse usando una suspensión de microburbujas de fosfolípido activadas por maleimida, preparadas como se ha descrito anteriormente, que se añade a la avidina mercaptoacetilada (que se ha incubado con solución de desacetilación). Los péptidos de unión a cMet biotinilados (preparados como se describe en el presente documento), se añaden después a la suspensión de microburbujas conjugadas con avidina, proporcionando una suspensión de microburbujas conjugadas con péptidos de unión a cMet.

Las técnicas de formación de imágenes por ultrasonido, que pueden usarse de acuerdo con la presente invención, incluyen técnicas conocidas tales como Doppler a color, Doppler de potencia, Doppler de amplitud, formación de imágenes acústicas estimuladas, y técnicas de formación de imágenes bi y tridimensionales. La formación de imágenes puede realizarse en modo armónico (frecuencia resonante) o fundamental, prefiriéndose el modo armónico segundo.

C. Formación de imágenes ópticas, sonoluminiscentes o fotoacústicas

De acuerdo con la presente invención, para determinar la localización de cMet o del complejo HGF/cMet pueden emplearse diversos parámetros ópticos con la formación de imágenes lúminicas *in vivo* después de inyectar al sujeto un polipéptido de unión a cMet marcado ópticamente. Los parámetros ópticos a detectar en la preparación de una imagen pueden incluir radiación transmitida, absorción, emisión fluorescente o fosforescente, reflexión lumínica, cambios en la absorbancia máxima o amplitud y radiación dispersada elásticamente. Por ejemplo, los tejidos biológicos son relativamente translúcidos a la luz en el intervalo de longitud de onda del infrarrojo cercano (NIR) de 650-1000 nm. La radiación NIR puede atravesar los tejidos hasta varios centímetros, permitiendo el uso de los polipéptidos o de las construcciones polipeptídicas multiméricas de unión a cMet de la presente invención para la formación de imágenes ópticas de cMet o del complejo HGF/cMet *in vivo*.

Los polipéptidos o las construcciones polipeptídicas multiméricas de unión a cMet pueden conjugarse con fotomarcadores, tales como, por ejemplo, colorantes ópticos, incluyendo cromóforos o fluoróforos orgánicos que tienen sistemas anulares deslocalizados amplios y que tienen absorción o emisión máxima en el intervalo de 400-1500 nm. El polipéptido o la construcción polipeptídica multimérica de unión a cMet pueden, como alternativa, derivatizarse con una molécula bioluminiscente. El intervalo de máxima absorción preferido para fotomarcadores es de entre 600 y 1000 nm para minimizar interferencias con la señal de la hemoglobina. Preferentemente, los marcadores de fotoabsorción tienen absortividades molares grandes, por ejemplo, mayores de $10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$, aunque colorantes ópticos fluorescentes tendrán altos rendimientos de cuántum. Los ejemplos de colorantes ópticos incluyen, pero sin limitación, los descritos en los documentos WO 98/18497, WO 98/18496, WO 98/18495, WO 98/18498, WO 98/53857, WO 96/17628, WO 97/18841, WO 96/23524, WO 98/47538, y en referencias citadas en su

interior. Los fotomarcadores pueden unirse directamente mediante enlace covalente con el péptido de unión a cMet o unirse al péptido o a la construcción polipeptídica multimérica de unión a cMet mediante un enlazador, como se ha descrito anteriormente.

Después de la inyección de la fracción de unión a cMet ópticamente marcada, al paciente se le realiza un escáner con una o más fuentes lumínicas (por ejemplo, un láser) en el intervalo de longitud de onda apropiado para el fotomarcador empleado en el agente. La luz usada puede ser monocromática o policromática y continua o pulsada. La luz transmitida, dispersada o reflejada se detecta mediante un fotodetector adaptado a una o más longitudes de onda múltiples para determinar la localización de cMet o del complejo HGF/cMet en el sujeto. Los cambios en el parámetro óptico pueden monitorizarse a lo largo del tiempo para detectar la acumulación del reactivo marcado ópticamente en el sitio de hiperproliferación. Pueden usarse dispositivos convencionales de procesamiento y detección de imágenes junto con reactivos formadores de imágenes ópticas para su uso en la presente invención como se define en las reivindicaciones.

Los reactivos formadores de imágenes ópticas descritos anteriormente también pueden usarse para la formación de imágenes acustoópticas o sonoluminiscentes realizadas con agentes formadores de imágenes ópticamente marcados (véanse, los documentos US 5.171.298, WO 98/57666, y referencias citadas en su interior). En la formación de imágenes acustoópticas, se aplica radiación ultrasonido al sujeto y afecta a los parámetros ópticos de la luz transmitida, emitida o reflejada. En la formación de imágenes sonoluminiscentes, el ultrasonido aplicado realmente genera la luz detectada. En el documento WO 98/57666 se describen métodos de formación de imágenes adecuados usando dichas técnicas.

20 D. Formación de imágenes nucleares (formación de imágenes con radionúclidos)

Los restos de unión a cMet pueden conjugarse con un radionúclido indicador apropiado para formación de imágenes escintigráficas, SPECT o PET.

Para su uso como un agente PET un péptido o una construcción polipeptídica multimérica forma complejo con uno de los diversos iones metálicos emisores de positrón, tales como ^{51}Mn , ^{52}Fe , ^{60}Cu , ^{68}Ga , ^{72}As , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, o ^{110}In . Las fracciones de unión también pueden marcarse con halogenación usando radionúclidos tales como ^{18}F , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{123}I , ^{77}Br , y ^{76}Br . Los radionúclidos metálicos preferidos para escintigrafía o radioterapia incluyen $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{51}Cr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{47}Sc , ^{51}Cr , ^{167}Tm , ^{141}Ce , ^{111}In , ^{168}Yb , ^{175}Yb , ^{140}La , ^{90}Y , ^{88}Y , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{165}Dy , ^{166}Dy , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{97}Ru , ^{103}Ru , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{203}Pb , ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{214}Bi , ^{105}Rh , ^{109}Pd , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Pm , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{198}Au y ^{199}Au . La elección del metal se determinará basándose en las aplicaciones diagnósticas deseadas. Por ejemplo, para propósitos de diagnóstico los radionúclidos preferidos incluyen ^{64}Cu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, y ^{111}In . $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es particularmente preferido para las aplicaciones diagnósticas debido a su bajo coste, a su disponibilidad, a sus propiedades de formación de imágenes y a una alta actividad específica. Las propiedades nucleares y radioactivas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ hacen que este isótopo sea un agente formador de imágenes escintigráficas ideal. Este isótopo tiene una sola energía fotónica de 140 keV y una semivida radioactiva de aproximadamente 6 horas, y se encuentra fácilmente disponible a partir de un generador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Los radionúclidos metálicos pueden quelarse, por ejemplo, mediante quelantes lineales, macrocíclicos, terpiridina y N_3S , N_2S_2 , o N_4 (véanse también los documentos US 5.367.080, US 5.364.613, US 5.021.556, US 5.075.099, US 5.886.142) y otros quelantes conocidos en la técnica que incluyen, pero sin limitación HYNIC, DTPA, EDTA, DOTA, DO3A, TETA y quelantes de bisamino bisiol (BAT) (véase también el documento US 5.720.934). Por ejemplo, los quelantes N_4 se describen en los documentos US 6.143.274; US 6.093.382; US 5.608.110; US 5.665.329; US 5.656.254; y US 5.688.487. Determinados quelantes N_3S se describen en los documentos PCT/CA94/00395, PCT/CA94/00479, PCT/CA95/00249 y US 5.662.885; US 5.976.495; y US 5.780.006. El quelante también puede incluir derivados del ligando quelante mercapto-acetil-acetil-glicil-glicina (MAG3) que contiene un sistema N_3S y N_2S_2 tal como MAMA (monoamidamonoaminaditioles), DADS (diaminaditioles N_2S), CODADS y similares. Estos sistemas ligando y diversos otros se describen, por ejemplo, en Liu, S. y Edwards, D., 1999. *Chem Rev.*, 99: 2235-2268 y referencias en su interior.

El quelante también puede incluir complejos que contienen átomos de ligando que no se donan al metal en una matriz tetradentada. Estos incluyen los aductos de ácido borónico de tecnecio y dioximas de renio, como se describe en los documentos US 5.183.653; US 5.387.409; y US 5.118.797.

En otra realización, se usan enlaces disulfuro de un polipéptido de unión a cMet como dos ligandos para la quelación de un radionúclido tal como $^{99\text{m}}\text{Tc}$. De este modo el bucle peptídico se expande por la introducción de Tc (péptido-S-S-péptido cambiado a péptido-S-Tc-S-péptido). Esto también se ha usado en otros péptidos que contienen disulfuro en la bibliografía (Chen, J. *et al*, 2001. *J. Nucl. Med.*, 42: 1847-1855) manteniendo al mismo tiempo la actividad biológica. Los otros grupos quelantes para Tc pueden proporcionarse mediante nitrógenos de amida de la estructura, otros aminoácidos de cisteína u otra modificación de aminoácidos.

Los quelantes metálicos particularmente preferidos incluyen los de las Fórmulas 20, 21, 22, 23a, 23b, 24a, 24b y 25, expuestas en las FIGS. 8A-8F. Las fórmulas 20-22 son particularmente útiles para lantánidos tales como Gd^{3+} paramagnético y lantánidos radioactivos tales como ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{111}In , o ^{166}Ho . Las Fórmulas 23a-24b son

particularmente útiles para radionúclidos ^{99m}Tc , ^{186}Re , o ^{188}Re . La fórmula 25 es particularmente útil para ^{99m}Tc . Estos y otros grupos quelantes metálicos se describen en los documentos US 6.093.382 y US 5.608.110. Adicionalmente, el grupo quelante de fórmula 22 se describe, por ejemplo, en el documento US 6.143.274; el grupo quelante de fórmula 24 se describe, por ejemplo, en los documentos US 5.627.286 y US 6.093.382 y el grupo

5

quelante de fórmula 25 se describe, por ejemplo, en los documentos US 5.662.885; US 5.780.006; y US 5.976.495.

Para las fórmulas 24a y 24b de la FIG. 8E, X es cualquiera de CH_2 u O; Y es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ramificado o no ramificado, arilo, ariloxi, arilamino, arilaminoacilo o arilalquilo que comprenden grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ramificados o no ramificados, grupos hidroxilo o polihidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ramificados o no ramificados, grupos hidroxilo o polialcoxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ramificados o no ramificados o grupos polihidroxilo-polialcoxialquilo; J es $\text{C}(=\text{O})$ -, $\text{OC}(=\text{O})$ -, SO_2 -, $\text{NC}(=\text{O})$ -, $\text{NC}(=\text{S})$ -, $\text{N}(\text{Y})$, $\text{NC}(=\text{NCH}_3)$ -, $\text{NC}(=\text{NH})$ -, $\text{N}=\text{N}$ -, homopoliamidas o heteropoliamidas derivadas de aminoácidos sintéticos o de origen natural; y n es 1-100. Otras variantes de estas estructuras se describen, por ejemplo, en el documento US 6.093.382.

10

Los quelantes pueden unirse directamente mediante enlace covalente a la fracción de unión a cMet o a la construcción polipeptídica multimérica o unirse al polipéptido de unión a cMet mediante un enlazador, como se ha descrito previamente, y después marcarse directamente con el metal radioactivo de elección (véanse, los documentos WO 98/52618, US 5.879.658, y US 5.849.261).

15

Los complejos de tecnecio radioactivo son particularmente útiles para la formación de imágenes de diagnóstico y los complejos de renio radioactivo son particularmente útiles para radioterapia. La formación de un complejo de tecnecio radioactivo con los reactivos para su uso en la presente invención como se define en las reivindicaciones, el complejo de tecnecio, preferentemente una sal de pernectenato ^{99m}Tc , se hace reaccionar con el reactivo en presencia de un agente reductor. Los agentes reductores preferidos son ditionita, iones estannosos y ferrosos; siendo el agente reductor más preferido el cloruro de estaño. Los medios para preparar dichos complejos se proporcionan convenientemente en una forma de kit que comprende un vial sellado que contiene una cantidad predeterminada de un reactivo de la invención para el marcaje y una cantidad suficiente de agente reductor para marcar el reactivo con ^{99m}Tc . Como alternativa, el complejo puede formarse por reacción de un péptido de esta invención conjugado con un quelante apropiado con un complejo lábil previamente formado de tecnecio y otro compuesto conocido como un ligando de transferencia. Este proceso se conoce como intercambio de ligando y los expertos en la materia lo conocen bien. El complejo lábil puede formarse usando dichos ligandos de transferencia tales como tartrato, citrato, gluconato o manitol, por ejemplo. Entre las sales de pernectenato ^{99m}Tc útiles con la presente invención se incluyen las sales metálicas alcalinas tales como sal de sodio, sales de amonio o sales de alquil amonio inferior.

20

25

30

La preparación de los complejos para su uso en la presente invención como se define en las reivindicaciones en las que el metal es renio radioactivo pueden realizarse usando materiales de partida de renio en el estado de oxidación +5 o +7. Los ejemplos de compuestos en los que el renio está en el estado Re(VII) son NH_4ReO_4 o KReO_4 . Re(V) está disponible como, por ejemplo, $[\text{ReOCl}_4](\text{NBu}_4)$, $[\text{ReOCl}_4](\text{AsPh}_4)$, $\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2$ y $\text{ReO}_2(\text{piridina})^{4+}$, en el que Ph es fenilo y Bu es *n*-butilo. Pueden usarse también otros reactivos de renio capaces de formar un complejo de renio.

35

Se incluyen agentes de formación de imágenes escintigráficas marcados radiactivamente que tienen una cantidad adecuada de radioactividad. Generalmente, la dosis unitaria a administrar tiene una radioactividad de aproximadamente 0,01 mCi a aproximadamente 100 mCi, preferentemente 1 mCi a 20 mCi. La solución a inyectar a una dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 10 ml. En la formación de complejos radioactivos ^{99m}Tc , generalmente se prefiere formar complejos radioactivos en soluciones que contengan radioactividad a concentraciones de aproximadamente 0,01 mCi a 100 mCi por ml.

40

Las dosis típicas de un agente formador de imágenes de unión a cMet marcado con radionúclidos para su uso en la invención como se define en las reivindicaciones proporcionan 10-20 mCi. Después de inyectar al paciente el agente formador de imagen marcado con radionúclidos específico de cMet, se usa una cámara de rayos gamma calibrada para la energía de rayos gamma del núclido incorporado en el agente formador de imágenes para captar áreas de imagen del agente y cuantificar la cantidad de radioactividad presente en el sitio. La formación de imágenes del sitio *in vivo* puede realizarse en cuestión de escasos minutos. Sin embargo, la formación de la imagen puede tener lugar, si se desea, en horas o incluso en más tiempo, después de inyectar el péptido radiomarcado en un paciente. En la mayoría de los casos, una cantidad suficiente de la dosis administrada se acumulará en el área donde van a formarse las imágenes en aproximadamente 6 minutos para permitir realizar fotografías de imágenes escintigráficas.

45

50

Se contempla un kit sencillo o multivial que contiene todos los componentes necesarios para preparar los complejos para su uso en la presente invención, como se define en las reivindicaciones, distintos de los del radionúclido.

55

Un kit de vial único contiene preferentemente un ligando quelante, una fuente de sal estannosa, u otro agente reductor farmacéuticamente aceptable, y está tamponado apropiadamente con un ácido o base farmacéuticamente aceptable para ajusta el pH a un valor de aproximadamente 3 a aproximadamente 9. La cantidad y el tipo de agente reductor usado dependen de la naturaleza del complejo de intercambio que se quiera formar. Las condiciones adecuadas son bien conocidas por los expertos en la técnica. Se prefiere que los contenidos del kit estén en forma

5 liofilizada. Un kit de vial único de este tipo puede contener opcionalmente ligandos lábiles o de intercambio tales como glucoheptonato, gluconato, manitol, malato, ácido cítrico o tartárico y también puede contener modificadores de reacción tales como ácido dietilentriamino pentaacético (DPTA), ácido etilendiamino tetraacético (EDTA) o ciclodextrina α , β o γ que sirven para mejorar la pureza y la estabilidad radioquímica del producto final. El kit puede contener también estabilizantes, agentes voluminizadores tales como manitol, que están diseñados para ayudar en el procedimiento de liofilización, y otros aditivos conocidos por los expertos en la técnica.

10 Un kit de varios viales contiene preferentemente los mismos componentes generales, pero emplea más de un vial para reconstituir el radiofármaco. Por ejemplo, un vial puede contener todos los ingredientes necesarios para formar un complejo de Tc(V) lábil tras la adición de pertecnetato (por ejemplo, la fuente estannosa u otro agente reductor). El pertecnetato se añade a este vial y, después de esperar un periodo de tiempo apropiado, el contenido de este vial se añade a un segundo vial que contiene el ligando, así como tampones apropiados para ajustar el pH a su valor óptimo. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 5 a 60 minutos, se forman los complejos para su uso en la presente invención, como se define en las reivindicaciones. Es ventajoso que el contenido de ambos viales de este kit de varios viales esté liofilizado. Como anteriormente, modificadores de reacción, ligandos de intercambio, estabilizantes, agentes voluminizadores, etc., pueden estar presentes en cualquiera de los viales o en ambos.

15 Las afecciones que implican angiogénesis incluyen, por ejemplo, tumores sólidos, metástasis tumorales y tumores benignos. Los tumores provocados por la activación de cMet o a través de la angiogénesis son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, de mama, tiroides, glioblastoma, próstata, mesotelioma maligno, colorrectal, hepatocelular, hepatobiliar, renal, osteosarcoma y cervical. En la tabla 1 de la patente de EE.UU. n.º 6025331, concedida el 15 de febrero de 2000 a Moses, y otros, se enumeran tumores adicionales y trastornos relacionados. Los tumores benignos incluyen, por ejemplo, hemangiomas, neuromas acústicos, neurofibromas, tracomias y granulomas piógenos. Otras enfermedades relevantes que implican angiogénesis y/o hiperproliferación incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedades oculares, tales como retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, degeneración macular, rechazo de trasplante de córnea, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, rubeosis, síndrome de Osler-Weber, angiogénesis miocárdica, neovascularización de la placa, telangiectasia, articulaciones hemofílicas, angiofibroma y granulación de heridas. Otras enfermedades o afecciones relevantes que implican crecimiento de vasos sanguíneos incluyen adhesiones intestinales, aterosclerosis, esclerodermia y cicatrices hipertróficas y úlceras.

20 Los polipéptidos de unión, construcciones polipeptídicas multiméricas y sus conjugados y construcciones pueden administrarse de forma local o sistémica mediante cualquier vía adecuada. Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, aplicación tópica, transdérmica, parenteral, gastrointestinal, intravaginal y transalveolar. Las composiciones para la vía de administración deseada pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en las técnicas farmacéuticas, por ejemplo, los descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed., Lippincott, Williams y Wilkins, 2000.

25 Para aplicación tópica, los polipéptidos de unión, construcciones polipeptídicas multiméricas y sus conjugados pueden suspenderse, por ejemplo, en una crema, gel o enjuague que permite que los polipéptidos o construcciones atraviesen la piel y entren en el torrente circulatorio, para su administración sistémica, o que entren en contacto con el área de interés, para su administración localizada. Las composiciones adecuadas para su administración tópica incluyen cualquier base farmacéuticamente aceptable en la que los polipéptidos o construcciones sean al menos mínimamente solubles.

30 Para administración transdérmica, los polipéptidos, construcciones polipeptídicas multiméricas y sus conjugados pueden aplicarse en una suspensión farmacéuticamente aceptable junto con un dispositivo transdérmico o "parche" adecuado. Se describen ejemplos de dispositivos transdérmicos adecuados para la administración de los polipéptidos o construcciones, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n.º 6165458, concedida el 26 de diciembre de 2000 a Foldvari y otros y en la patente de EE.UU. n.º 6274166B1, concedida el 4 de agosto de 2001 a Sintov y otros.

35 Para administración parenteral, los polipéptidos, construcciones polipeptídicas multiméricas y sus conjugados pueden inyectarse por vía intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Normalmente, las composiciones para administración intravenosa son soluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Otros vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, agua estéril, solución salina y solución salina tamponada (incluidos tampones como fosfato o acetato), alcohol, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina, etc. En caso necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local tal como lidocaína para aliviar el dolor en el sitio de inyección, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales, lubricantes, etc., siempre que no reaccionen de manera perjudicial con los compuestos activos. De forma similar, la composición puede comprender excipientes convencionales, es decir, sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables adecuadas para aplicación parenteral, entérica o intranasal que no reaccionen de forma perjudicial con los compuestos activos. En general, los ingredientes se suministrarán bien por separado o bien mezclados juntos en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado sin agua en un recipiente cerrado herméticamente, tal como una ampolla o una bolsita que indique la cantidad de agente activo en unidades de actividad. Cuando la composición ha de administrarse por infusión, puede dispensarse con una botella de infusión que contenga solución salina o "agua para inyectables" estéril de calidad farmacéutica. Cuando la

composición se ha de administrar por inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua para inyectables o solución salina estéril, de manera que los ingredientes puedan mezclarse antes de la administración.

5 Para administración gastrointestinal e intravaginal, los polipéptidos, construcciones polipeptídicas multiméricas y sus conjugados pueden incorporarse en polvos, píldoras o líquidos farmacéuticamente aceptables, y en supositorios para administración rectal o vaginal.

10 Para administración transalveolar, bucal o pulmonar, los polipéptidos, construcciones polipeptídicas multiméricas y sus conjugados pueden suspenderse en un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para aerosolización e inhalación o como un colutorio. También se contemplan dispositivos adecuados para administración transalveolar, tales como atomizadores y vaporizadores. En la patente de EE.UU. n.º 6312665B1, concedida el 6 de noviembre de 2001 a Pankaj Modi, pueden encontrarse formulaciones adecuadas para administración por aerosol de polipéptidos, etc. usando vías bucales o pulmonares.

Además, los polipéptidos, construcciones polipeptídicas multiméricas y sus conjugados pueden administrarse por vía nasal u ocular, donde el polipéptido o construcción se suspende en un agente líquido farmacéuticamente aceptable adecuado para administración en gotas.

15 Los polipéptidos, construcciones polipeptídicas multiméricas y sus conjugados pueden administrarse de forma que el polipéptido, etc., se libera en el individuo durante un periodo de tiempo prolongado (liberación controlada o mantenida). Por ejemplo, el polipéptido, construcciones polipeptídicas multiméricas y sus conjugados pueden formularse en una composición tal que una única administración proporcione la administración del polipéptido, etc., durante al menos una semana o durante el periodo de un año o más. Los sistemas de liberación controlada incluyen
20 microcápsulas monolíticas o de tipo reservorio, implantes de liberación lenta, bombas osmóticas, vesículas, micelas, liposomas, parches transdérmicos y dispositivos iontoforéticos. Los polipéptidos, construcciones polipeptídicas multiméricas y sus conjugados pueden ser encapsulados o se mezclan en un polímero no tóxico de degradación lenta. En la patente de EE.UU. n.º 4391797, concedida el 5 de julio de 1983 a Folkman y otros, se describen formulaciones adicionales adecuadas para la liberación controlada de los polipéptidos, construcciones polipeptídicas
25 multiméricas y sus conjugados proporcionados en el presente documento.

Un método de purificación de cMet y de complejo HGF usando polipéptidos de fracciones de unión a cMet y la preparación y uso de fracciones de unión a cMet y conjugados del mismo, de acuerdo con la invención como se define en las reivindicaciones se ilustrará adicionalmente en los siguientes ejemplos. Los parámetros específicos incluidos en los siguientes ejemplos pretenden ser únicamente ilustrativos de la práctica de la invención y no se
30 presentan de ninguna manera para limitar el ámbito de la misma, que se define en las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1: Procedimiento para la identificación de polipéptidos de unión a cMet

Se utilizó una estrategia de selección de cuatro frentes usando una variedad de colecciones de fagos presentadores de péptidos para rastrear los polipéptidos de unión a cMet. Como herramientas para las selecciones se usaron tanto
35 el dominio extracelular del receptor cMet (expresado como una proteína de fusión de Fc) como la línea celular de cáncer colorrectal, DLD-1, que expresa niveles altos de cMet en su superficie celular.

Brevemente, las selecciones implicaron el uso como objetivo bien de la proteína de fusión de cMet-Fc o bien de las células DLD-1. Se realizaron eluciones específicas con el HGF (en primer lugar durante 1 hora y después durante una noche para identificar los agentes de unión a cMet tanto de baja como de alta afinidad). Adicionalmente, aunque
40 se usó el receptor de cMet soluble, se recogieron todos los fagos presentadores de péptidos que permanecían unidos al receptor para identificar péptidos que no se unieron al sitio de unión de ligando, pero que, no obstante, podrían desarrollarse potencialmente en agentes de formación de imágenes. La figura 9 ilustra la estrategia de selección que se empleó. Brevemente, se realizaron 21 combinaciones diferentes de campaña de selección/elución con el conjunto de cada colección. También se realizaron 10 campañas de selección adicionales, que supusieron los
45 ciclos 3 y 4, usando la proteína de fusión de cMet-Fc. Las eluciones con el HGF fueron a una concentración de 100 ng/ml.

Ejemplo 2: "ELISA de fagos de proteína" para la determinación de la unión de fagos presentadores de péptidos a la proteína de fusión de cMet-Fc soluble

Se realizaron ELISA de fagos de proteína usando aislados de fagos presentadores de péptidos de las diversas campañas de selección para determinar la especificidad de los péptidos por cMet frente a una proteína de fusión de
50 Fc no relacionada (TRAIL-Fc). Brevemente, se recubrieron placas de 384 pocillos durante una noche a 4 °C con 0,5 µg/ml de proteína de fusión de cMet-Fc o proteína de fusión TRAIL-Fc (antecedentes). Las placas se bloquearon durante 2 horas a 37 °C con BSA en PBS al 3 % (p/v) que contenía Tween-20 al 0,05 % (v/v) (PBST). Las placas se lavaron con PBST y se añadieron 100 µl de fago presentador de péptidos a cada pocillo. Las placas se incubaron
55 durante 2 horas a temperatura ambiente y se lavaron con PBST. Los fagos presentadores de péptidos de unión a cMet se detectaron usando un anticuerpo anti-M13 conjugado con HRP.

Los fagos presentadores de péptidos que demostraron una unión de > 3 veces a la proteína de fusión de cMet-Fc frente a la proteína de fusión Fc-TRAIL se denominan en el presente documento "impactos positivos". Los impactos positivos identificados en el rastreo anterior se sometieron a secuenciación del ADN. A partir del análisis de secuencia subsiguiente, se identificaron 187 secuencias peptídicas únicas. Las secuencias de aminoácidos correspondientes de los péptidos presentados por fagos de unión a cMet se indican en la Tabla 1 (SEC ID N.º: 001-101, 365-387, 390-404, 449-496).

Ejemplo 3: Determinación de unión a cMet en un modelo celular

Se realizaron ELISA de células completas para evaluar si los impactos positivos demostraban unión específica a cMet humano expresado en la superficie celular.

Los ELISA de células completas se realizaron usando células 3T3 que sobreexpresan cMet humano. Como línea celular de control se usaron células 3T3 que no expresan cMet ("células que no expresan"). Brevemente, se sembraron placas de 96 pocillos con 10^5 células por pocillo. Las placas se centrifugaron durante 5 minutos a 1600 rpm para sedimentar las células. La capa de células resultante se fijó con glutaraldehído al 0,1 % (v/v) durante 12 minutos a 37 °C. Las células se lavaron con PBS y posteriormente se bloquearon con BSA en PBST al 3 % durante 1 hora a 37 °C. También se bloquearon fagos presentadores de péptidos en la solución anterior durante 1 hora a 37 °C. Después se añadieron 100 µl de fagos bloqueados a cada pocillo y se incubaron las placas durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron con PBST. Los fagos presentadores de péptidos de unión a cMet se detectaron usando un anticuerpo anti-M13 conjugado con HRP.

Ejemplo 4: ELISA de proteínas de competencia con HGF

Se realizaron ELISA de proteínas de competencia con HGF en un intento de determinar si alguno de los péptidos de unión a cMet compite con el HGF por un sitio de unión similar en cMet. Este ELISA de competencia identifica péptidos que sirven como "péptidos antagonistas de HGF", péptidos que bloquean acontecimientos de señalización mediados por HGF (por ejemplo, proliferación). Estos ensayos se realizaron usando los fagos presentadores de péptidos descubiertos en la selección y las campañas de rastreo iniciales usando las colecciones de péptidos de primera generación. Brevemente, se recubrieron placas de 96 pocillos durante una noche a 4 °C con 0,5 µg/ml de proteína de fusión de cMet-Fc o proteína de fusión TRAIL-Fc (antecedentes). Las placas se bloquearon durante 2 horas a 37 °C con BSA en PBST al 3 %. Las placas se lavaron con PBST y se añadieron 100 µl de HGF (bien a 100 ng/ml o a 500 ng/ml en PBST) a cada pocillo. Las placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual se lavaron las placas con PBST y se añadieron 70 µl de HGF (143 ng/ml o 714 ng/ml) o 70 µl de PBST a los pocillos correspondientes. A esto le siguió la adición de 30 µl de cultivo de una noche de fagos presentadores de péptidos a cada pocillo. Las placas se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente, se lavaron con PBST y se detectaron los fagos presentadores de péptidos de unión a cMet usando un anticuerpo anti-M13 conjugado con HRP.

Los datos de los ELISA de proteínas, ELISA de células completas y de los experimentos de competencia de HGF se presentan en la Tabla 7.

Ejemplo 5: Síntesis peptídica y marcaje con fluoresceína

Se sintetizaron un número selecto de péptidos de unión a cMet correspondientes a aislados de fagos positivos en una matriz de fase sólida usando protocolos de 9-fluorenilmetoxicarbonilo. Estos péptidos se purificaron con cromatografía de fase inversa. Las masas de los péptidos se confirmaron mediante espectrometría de masas por electropulverización y los péptidos se cuantificaron midiendo la absorbancia a 280 nm. Para la síntesis, se retuvieron dos aminoácidos N-terminales y dos C-terminales de la secuencia del vector de fago a partir del cual se escindió el péptido y se añadió un enlazador, por ejemplo, -Gly-Gly-Gly-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 513) en el extremo C de cada péptido. Se acetiló cada péptido en el extremo N. Se protegieron residuos de lisina seleccionados con 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)-3-metilbutil (ivDde) donde fue apropiado. El grupo protector permite el acoplamiento selectivo a la lisina C-terminal, no se elimina durante la escisión del péptido, pero puede eliminarse después del acoplamiento con hidrazina en DMF al 2 % o hidroxilamina 0,5 M, pH 8, en agua.

Cada péptido se marcó con fluoresceína en la lisina C-terminal usando fluoresceína (derivado de éster de N-hidroxisuccinimida) o isotiocianato de fluoresceína (FITC) en DMF con diisopropiletilamina (DIPEA) al 2 %. En el caso en que el péptido contenía una lisina protegida con ivDde, la reacción se desactivó mediante la adición de hidrazina al 2 %, que reacciona con toda la NHS-fluoresceína libre y elimina el grupo protector interno. Para todos los demás péptidos, la reacción se desactivó mediante la adición de un volumen equivalente de hidroxilamina 0,5 M, pH 8. Las reacciones desactivadas se diluyeron después con agua hasta menos del 10 % de DMF y después se purificaron usando cromatografía de fase inversa C18. Los péptidos se verificaron analizándolos para evaluar las masas esperadas usando un sistema de CL-EM (HPLC HP1100 con espectrómetro de masas cuadrupolar sencillo AP150 de SCIEX en línea) y se determinó la pureza de los péptidos.

Ejemplo 6: Medidas de anisotropía de fluorescencia

- Se realizaron medidas de anisotropía de fluorescencia en microplacas de 384 pocillos en un volumen de 10 μ l de tampón de unión (PBS, Tween-20 al 0,01%, pH 7,5) usando un lector de placas de polarización de fluorescencia Polarion de Tecan (Caracas, Venezuela). La concentración de péptido marcado con fluoresceína se mantuvo constante (20 nM) y se varió la concentración de proteína de fusión de cMet-Fc (o un objetivo similar). Las mezclas de unión se equilibraron durante 10 minutos en la microplaca a 30 °C antes de la medida. El cambio observado en la anisotropía se ajustó a la ecuación que figura a continuación mediante regresión no lineal para obtener la K_D aparente. Esta ecuación (1) supone que los péptidos sintéticos y cMet forman un complejo reversible en solución con estequiometría 1:1.

$$r_{obs} = r_{libre} + (r_{unido} - r_{libre}) \frac{(K_D + c_{Met} + P) - \sqrt{(K_D + c_{Met} + P)^2 - 4 \cdot c_{Met} \cdot P}}{2 \cdot P}$$

- donde r_{obs} es la anisotropía observada, r_{libre} es la anisotropía del péptido libre, r_{unido} es la anisotropía del péptido unido, K_D es la constante de disociación aparente, c_{Met} es la concentración total de cMet y P es la concentración total de péptido marcado con fluoresceína. La K_D se calculó en un ensayo de unión directa ($K_{D,U}$) y, por lo tanto, estos valores representan la unión de cMet al péptido marcado con fluoresceína.

Ejemplo 7: Ensayos de polarización de fluorescencia de competencia de péptidos

- Se realizaron ensayos de polarización de fluorescencia de competencia de péptidos para determinar qué péptidos compiten entre sí por la unión a cMet. Esto identificaría complejos peptídicos heteroméricos potenciales que presentan una afinidad mayor por el receptor cMet que un péptido individual solo.

- Brevemente, la competencia cruzada de péptidos de unión a cMet se realizó en un manipulador de líquidos cartesiano (Irvine, CA) en un volumen total de reacción de 3 μ l. Los péptidos marcados con fluoresceína se diluyeron hasta una concentración final de 20 nM y los péptidos competidores no marcados se diluyeron hasta una concentración final de 10 μ M. La proteína de fusión de cMet-Fc se diluyó hasta la K_D para cada péptido marcado con fluoresceína en la reacción. Las mezclas de unión se equilibraron durante 10 minutos en la microplaca a 30 °C antes de medir ningún cambio en la anisotropía. A partir de estos estudios, se identificaron como no competidores tres pares de péptidos de unión a cMet y representan candidatos ideales para complejos de péptidos de unión a cMet (véase la tabla 9).

Ejemplo 8: Procedimiento general para la preparación de complejos heteroméricos de péptidos de unión a cMet

- Cada uno de los dímeros consiste en una secuencia que soporta el ligando 6-PnAO quelante de Tc (generalmente denominada A) y una porción espaciadora funcionalizada (espaciador = JJ, J = ácido 8-amino-3,6-dioxoctanoico) (denominada genéricamente B). El compuesto B se trató con un exceso de 10 veces de éster de bis NHS de ácido glutárico (Tyger Scientific, Princeton, NJ) y un exceso de ~20 veces de diisopropiletilamina a temperatura ambiente en DMF durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con éter (15 veces en volumen) lo que dio lugar a la precipitación del éster de mono-NHS del péptido glutarilado. El éter se decantó y el sólido se lavó tres veces más con éter, lo que eliminó cualquier traza de éster de bis NHS de ácido glutárico sin reaccionar. El sólido resultante se resuspendió en DMF seco y se añadió el compuesto A (1 equiv.) seguido por diisopropiletilamina (20 equiv) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua (50 veces) y se cargó la mezcla directamente en una columna de HPLC de fase inversa, que se eluyó con un gradiente de acetonitrilo (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y liofilizaron para proporcionar los materiales deseados.

Ejemplo específico: Preparación de complejos heterodiméricos de péptidos de unión a cMet

- 1) Preparación de un péptido de secuencia SEQ ID NO: 514 modificado con PnAO-Glut (un compuesto de tipo A)
- A una solución de 6-Glutaril-PnAO (40 mg, 0,1 mmol) en DMF seco (0,2 ml) se le añadieron N-hidroxisuccinimida (NHS, 14 mg, 0,12 mmol) y diisopropilcarbodiimida (DIC, 15 mg, 0,12 mmol) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió éter:hexano (5 ml, 1:1) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla y se eliminó la solución sobrenadante por decantación, dejando atrás la pasta en el matraz. La pasta se lavó con éter:hexano (1:1) (3x5 ml) y se disolvió en DMF seco (0,2 ml). A esta solución se le añadieron la SEQ ID NO: 518 modificada con K-(ivDde) (50 mg, 0,017 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA, 10 mg, 0,08 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. Se añadió hidrazina (10 μ l) y la solución se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se cargó en una columna de HPLC de fase inversa (C18) y se eluyó con un sistema de agua (TFA al 0,1 %)-acetonitrilo (TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto requerido (pureza > 95 %) se recogieron y se liofilizaron para proporcionar la SEQ ID NO: 518-(6-PnAO-Glut) (véase el esquema 5 mostrado en la figura 11) como un sólido esponjoso incoloro. El rendimiento fue de 25,1 mg (47,4 %).

- 2) Preparación de un dímero que contiene la SEQ ID NO: 514 enlazada a la SEQ ID NO: 515

- A una solución del péptido que contenía la SEQ ID NO: 515 (un compuesto de tipo B) (10 mg, 0,0034 mmol) y diisopropiletilamina (10 mg, 0,08 mmol) en DMF seco (0,2 ml) se le añadió glutarato de disuccinimidilo (10 mg, 0,031 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter (3 ml) y se agitó. Se decantó el sobrenadante, dejando atrás el semisólido en el matraz. Este procedimiento de lavado del producto de reacción se repitió con éter (3x5 ml). El semisólido así obtenido se disolvió en DMF seco (0,2 ml) y se añadieron el péptido de SEQ ID NO: 514-(6-PnAO-Glut) (10 mg, 0,0032 mmol) y diisopropiletilamina (10 mg, 0,08 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se cargó en una columna de HPLC de fase inversa (C18) y se eluyó con un sistema de agua (TFA al 0,1 %)-acetonitrilo (TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto requerido (pureza > 95 %) se recogieron y se liofilizaron para proporcionar el heterodímero con la SEQ ID NO: 514 enlazada a la SEQ ID NO: 515 por medio de un enlace 6-PnAO-Glut (véase el esquema 6 mostrado en la figura 12) como un sólido esponjoso incoloro. Rendimiento: 6,7 mg (33 %). Las estructuras para este y otros heterodímeros se muestran en las figura 13A-13C.

Ejemplo 9: (cancelado)

Ejemplo 10: Diseño de una biblioteca peptídica de unión a cMet de segunda generación

- 15 La selección inicial de bibliotecas peptídicas lineales y cíclicas identificó diversos aciertos positivos para cMet. Los aciertos de TN9 contienen un motivo altamente conservado (CxGpPxFxC, SEC ID N.º: 512, la 'p' se selecciona con menos fuerza que los aminoácidos en mayúsculas). Se construyó una biblioteca que tenía miembros tanto cíclicos como lineales y se construyó en fagos que tenían una presentación improvisada del gen III.

Tabla 1: TN9 y componentes lineales en la biblioteca de segunda generación:

Bibliotecas de TN9 para cMet (bibliot. 2ª N.º 1 de TN9 para cMet)

$$E = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T$$

$$Q = 0,12A + 0,64C + 0,12G + 0,12T$$

$$J = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T$$

$$Z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T$$

Nota: $(0,64)^{36} = 1, E-7$

$$(0,64)^{39} = 2,5 E -8$$

Componente 1: Consenso de TN9 con una extensión a la izquierda de 3 AA

```

                S   M   G           S   E   T   R   P   T
ctcagcagtcactgtct tCC ATG Ggt'   tct gaa act cgc cct aca
                NcoI.....

e   a   g   s   w   h   C   s   G   P   P   t   F   e   C   w   w
y
jej jqz jjz ejz zjj gez tgt ejz ggt cct cct eqj ttc jej tgc zjj zjj
zez

                G   T   E   P   T   E   A   S
gga acg gag ccg act gaa GCT AGC Gtga ctctgacagtcctctgt
                NheI....
    
```

(SEC ID N.º: 518)

ES 2 557 286 T3

Bibliot 2ª N.º 2 de TN9 para cMet: consenso de TN9 con una extensión a la derecha de 3 AA

```
      S M G      S E T R P T  
ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt      tct gaa act cgc cct AcA  
      NcoI.....
```

```
e a g s i q C k G P P w F s C a m  
y  
jej jqz jjz ejz ezz qej tgc eej ggt cct cct zjj ttc ejz tgt jqj ezj  
zez
```

```
      G T E P T E A S  
ggA Acg gAg ccg AcT gAA GCT AGC Gtga ctctgacagtctctgt  
      NheI...
```

(SEC ID N.º: 519)

Bibliot 2ª N.º 3 de TN9 para cMet SIQCKGPPWFSCAMY (SEC ID N.º: 537) con una extensión a la izquierda de 3 AA

```
      S M G      S E T R P T  
ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt      tct gaa act cgc cct AcA  
      NcoI.....
```

```
e a g s i q C k G P P w F s C a m  
y  
jej jqz jjz ejz ezz qej tgc eej ggt cct cct zjj ttc ejz tgt jqj ezj  
zez
```

```
      G T E P T E A S  
ggA Acg gAg ccg AcT gAA GCT AGC Gtga ctctgacagtctctgt  
      NheI...
```

(SEC ID N.º: 520)

Bibliot 2ª N.º 4 de TN9 para cMet SIQCKGPPWFSCAMY (SEC ID N.º: 537) con una extensión a la derecha de 3 AA

```
      S M G      S E T R P T
```

ES 2 557 286 T3

ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gaa act cgc cct AcA
NcoI.....

E A G s i q C k G P P w F s C a m
y
gag gcc ggt ejz ezz qej tgc eej ggt cct cct zjj ttc ejz tgt jqq ezj
zez

g t e P T E R P S A S
jjz eqj jej ccg AcT gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga
ctctgacagtctctgt

NheI...

(SEC ID N.º: 521)

Bibliot 5ª de TN9 para cMet 330-F05 YYGCKGPPTFECQWM (SEC ID N.º: 531) con extensión a la derecha de 3 AA
tres péptidos tienen la secuencia núcleo CKGPPTFEC (SÉC ID N.º: 548)

S M G S E T R P T
ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act cgc cct AcA
NcoI.....

E A G y y g C k G P P t F e C q w
m
GAG GCT GGT zez zez jjz tgc eej ggt cct cct eqz ttc jej tgt qee zjj
ezj

g t e P T E R P S A S
jjz eqj jej ccg AcT gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga
ctctgacagtctctgt

NheI...

(SEC ID N.º: 522)

Bibliot 6ª de TN9 para cMet: 550-G12 AFFCSGPPTFMCSLY (SEC ID N.º: 536) con una extensión a la derecha de 3
AA

dos péptidos tienen la secuencia núcleo CSGPPTFMC (SEC ID N.º: 549)

S M G S E T R P T
 ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act cgc cct AcA
 NcoI.....

E A G a f f C s G p P t F m C s l
 y
 GAG GCT GGT jqz zzq zzq tgt zqz ggt qqj cct eqz ttc ezj tgc ejq qzz
 zez

g t e P T E R P S A S
 jjz eqj jej ccg AcT gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga
 ctctgacagtctctgt
 NheI...

(SEC ID N.º: 523)

Bibliot 7ª de TN9 para cMet, tres AA a la izquierda y se deja variar la primera P de gPP.

S M G S E T R P T
 ctcagcagtcactgtct tCC ATG Ggt tct gaa act cgc cct aca
 NcoI.....

e a g q f k C a G p P s F a C w m
 t
 jej jqz jjz qej zzq eej tgt jqz ggt qqj ccg ejz ttc jqq tgt zjj ezj
 eqq

G T E P T E A S
 gga acg gag ccg act gaa GCT AGC Gtga ctctgacagtctctgt
 NheI...

(SEC ID N.º: 524)

Ejemplo 11: Análisis de 94-E08 y otros péptidos lineales seleccionados para la unión a cMet.

5 El aislado lineal 94-E08 (SEC ID N.º: 454) tiene alta afinidad por cMet incluso aunque haya algunos otros péptidos aislados que tengan alguna homología con 94-E08 y con los que hayan tenido similitud muy limitada sobre regiones muy cortas. Por lo tanto, se prepararon tres oligonucleótidos variables basados en 94-E08: (1) variando 13 primeros codones, manteniendo constantes los 7 últimos; (2) variando 13 de los primeros 18, manteniendo 5 que mostraron alguna similitud con otros aislados fijos; y (3) variando los 13 últimos codones, manteniendo los 5 primeros fijos, véase la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4.

ES 2 557 286 T3

Componente n.º 8 con variación en las 13 primeras posiciones (SEC ID N.º: 550).

```

          S   M   G   S   E
5'-tcactgtct tCC ATG Ggt   tct gaa-
   Scab.....| NcoI |

   y   d   t   w   v   f   q   f   i   h
zez jez eqz zjj jzj zzz qej zzz ezz qez -

   e   v   p   G   E   L   V   A   M   Q
.jej jzj qqj ggt gag ctg gtt gct atg cag -

   G   G   S   G   T   E   A   S
ggg ggt agt ggt act gaa GCT AGC Gtga ctctgac-3'
          | NheI |Scab.....

```

Componente n.º 9 se fijan cinco AA y se extiende la variegación a la posición 18 (SEC ID N.º: 551).

```

          S   M   G   S   E
5'-tcactgtct tCC ATG Ggt   tct gaa-
   Scab.....| NcoI |

   y   D   T   w   v   F   q   f   i   h
zez gat act zjj jzj ttt qej zzz ezz qez -

   E   V   p   g   e   l   v   a   M   Q
gag gtt qqj jjz jej qzj jzj jqq atg caa!

   G   G   S   G   T   E   A   S

ggg ggt agt ggt act gaa GCT AGC Gtga ctctgac-3'
          | NheI |Scab.....

```

Componente n.º 10 se fijan los siete primeros AA y varían los 13 últimos (SEC ID N.º: 552).

S M G S E
 5'-tcactgtct tCC ATG Ggt tct gaa-
 Scab.....| NcoI |

Y D T W V F Q F i h
 tat gat act tgg gtt ttt caa ttt ezz qez -

e v p g e l v a m q
 jej jzz qqj jjz jej qzj jzj jqj ezj qzz!

G G S G T E A S
 ggt ggt agt ggt act gaa GCT AGC Gtga ctctgac-3'
 | NheI | Scab.....

Diseño de oligonucleótidos para la construcción de la biblioteca peptídica de segunda generación (SEC ID N.º: 553-602; N.B. Los oligonucleótidos marcados con "[RC]" constan del complemento inverso de la secuencia mostrada):

vgn.º1 NcoI....
 (CM2_ZTPSAlt) 5'- tcactgtct tcc atg ggt tct gAa-3'
 (CM2_TPLalt) 5'- tcactgtct tcc atg ggt tct gAa act
 cgc cct AcA-3'
 (CM2_ZTPS) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc at-3'
 (CM2_TPLong) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act
 cgc cct AcA-3'
 (CM2_V1) 5'-tct gAa act
 cgc cct AcA -
 jej jqz jjz ejz zjj qez tgt ejz ggt cct cct eqj ttc jej
 tgc zjj zjj zez -

gga acg gag ccg act gaa gct-3'

(CM2_BPL1) [RC] 5'- gga acg gag ccg act gaa GCT AGC Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

(CM2_XBPS) [RC] 5'-CA Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

(BPL1_CM2) [RC] 5'- gga acg gag ccg act gaa GCT AGC Gtga
ctctgac -3'

(XBPS_CM2) [RC] 5'-act gaa GCT AGC Gtga
ctctgac -3'

NheI...

vg n.º 2

(CM2_ZTPS) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc at-3'

(CM2_TPLong) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act
cgc cct AcA-3'

(CM2_V2) 5'-tct gAa act
cgc cct AcA -

GAG GCT GGT ejz zjj qez tgt ejz ggt cct cct eqj ttc jej
tgc zjj zjj zez -

jiz eqj jej ccg AcT gAA cgt cct agt g-3'

(CM2_2BPL) [RC] 5'- ccg AcT gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

(CM2_XBPS) [RC] 5'-CA Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

(BPL2_CM2) [RC] 5'- ccg AcT gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga
ctctgac -3'

(XPL2_CM2) [RC] 5'- ct agt GCT AGC Gtga
ctctgac -3'

vg n.º 3

(CM2_ZTPS) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc at-3'

(CM2_TPLong) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act
cgc cct AcA-3'

(CM2_V3) 5'-tct gaa act
cgc cct AcA -

jej jgz jjz ejz ezz qej tgc eej ggt cct cct zjj ttc ejz
tgt jqj ezj zez -

ggA Acg gAg ccg AcT gAA GC-3'

(CM2_BPL1) [RC] 5'- gga acg gag ccg act gaa GCT AGC Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

(CM2_XBPS) [RC] 5'-CA Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

vg n.º4

(CM2_ZTPS) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc at-3'

(CM2_TPLong) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act
cgc cct AcA-3'

(CM2_V4) 5'-tct gaa act
cgc cct AcA -

gag gcc ggt ejz ezz qej tgc eej ggt cct cct zjj ttc ejz
tgt jqj ezj zez -

jjz eqj jej ccg AcT gAA cgt cct agt GC -3'

(CM2_2BPL) [RC] 5'- ccg AcT gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

(CM2_XBPS) [RC] 5'-CA Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

vg n.º5

(CM2_ZTPS) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc at-3'

(CM2_TPLong) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act
cgc cct AcA-3'

(CM2_V5) 5'-tct gAa act
cgc cct AcA -

GAG GCT GGT zez zez jjz tgc eej ggt cct cct eqz ttc jej tgt
qee zjj ezj -

jjz eqj jej ccg AcT gAA cgt cct agt GC-3'

(CM2_2BPL) [RC] 5'- ccg AcT gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

ES 2 557 286 T3

(CM2_XBPS) [RC] 5'-CA Gtga
ctctgacagtctctgt-3'
vgn.º6
(CM2_ZTPS) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc at-3'
(CM2_TPLong) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act
cgc cct AcA-3'
(CM2_V6) 5'-tct gAa act
cgc cct AcA -
GAG GCT GGT jqz zzq zzq tgt zqz ggt qqj cct eqz ttc ezj tgc
ejq qzz zez
jjz eqj jej ccg AcT gAA cgt cct agt GC-3'
(CM2_2BPL) [RC] 5'- ccg AcT gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga
ctctgacagtctctgt-3'
(CM2_XBPS) [RC] 5'-CA Gtga
ctctgacagtctctgt-3'
vgn.º7
(CM2_ZTPS) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc at-3'
(CM2_TPLong) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act
cgc cct AcA-3'
(CM2_V7) 5'-tct gaa act
cgc cct aca -
jej jqz jjz qej zzq eej tgt jqz ggt qqj ccg ejz zzq jqj tgt
zjj ezj eqq -
gga acg gag ccg act gaa GC-3'
(CM2_BPL1) [RC] 5'- gga acg gag ccg act gaa GCT AGC Gtga
ctctgacagtctctgt-3'
(CM2_XBPS) [RC] 5'-CA Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

Componente n.º 8 varían las 13 primeras posiciones.

(CM2_ZTPSAlt) 5'-tcactgtct tcc atg ggt tct gAa-3'
(CM2CBvg) 5'-tcactgtct tCC ATG Ggt tct gaa-
zez jez eqz zjj jzj zzz qej zzz ezz qez -
jej jzj qqj ggt gag ctg gtt gct atg cag -
ggt ggt agt ggt act gaa **GCT-3'**
(L20botamp) [RC] 5'-ggt ggt agt ggt act gaa **GCT** AGC Gtga ctct-
3'

Componente n.º 9 se fijan cinco AA y se extiende la variegación a la posición 18.

```
(CM2_ZTPSAlt)      5'-tcactgtct tcc atg ggt tct gAa-3'
(CM2C9vg)          5'-tcactgtct tCC ATG Ggt tct gaa-
                    zez gat act zjj jzj ttt qej zzz ezz qez -
                    gag gtt qqj jjz jej qzj jzj jqj atg caa-
                    ggt ggt agt ggt act gaa GCT-3'
(L20botamp) [RC]  5'-ggg ggt agt ggt act gaa GCT AGC Gtga ctct-
                    3'
```

Componente n.º 10 se fijan los siete primeros AA y varían las 13 últimos.

```
(CM2_ZTPSAlt)      5'-tcactgtct tcc atg ggt tct gAa-3'
(CM2C10vg)         5'-tcactgtct tCC ATG Ggt tct gaa-
                    tat gat act tgg gtt ttt caa ttt ezz qez -
                    jej jzz qqj jjz jej qzj jzj jqj ezj qzz-
                    ggt ggt agt ggt act gaa GCT-3'
(L20botamp) [RC]  5'-ggg ggt agt ggt act gaa GCT AGC Gtga ctct-
                    3'
```

Ejemplo 12: Construcción de una biblioteca peptídica de unión a cMet de segunda generación.

El vector fágico DY3P82 se digirió con *NheI* y *NcoI*, se depuró y se trató con fosfatasa alcalina. Los 10 moldes, CM2-V1 a CM2-V7, más CM2-V8vg, CM2-V9vg y CM2-V10vg, se amplificaron por separado, usando los pares de cebadores indicados en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5.

Molde	Sentido	Antisentido
CM2_V1	CM2_TPLONG	CM2_BPL1
CM2_V2	CM2J_TPLONG	CM2_BPL1
CM2_V3	CM2_TPLONG	CM2_BPL1
CM2_V4	CM2_TPLONG	CM2_BPL1
CM2_V5	CM2_TPLONG	CM2_BPL1
CM2_V6	CM2_TPLONG	CM2_BPL1
CM2_V7	CM2_TPLONG	CM2_BPL1
CM2_V8vg	CM2_ZTPSALT	L20BOTAMP
CM2_V9vg	CM2_ZTPSALT	L20BOTAMP
CM2_V10vg	CM2_ZTPSALT	L20BOTAMP

- 5 Cada muestra se digirió por separado con *NheI* y *NcoI*, se extrajo con fenol/cloroformo, y se mezcló en una proporción equimolar antes de realizar el ligamiento. Se usó una proporción de vector:inserto de 1:5. Las construcciones de ADN ligadas se sometieron a electroporación en células DH5α. El tamaño de la biblioteca resultante fue de $1,12 \times 10^8$ transformantes diferentes.

Ejemplo 13: Medida de la unión de dímeros peptídicos a cMet

- 10 Usando una máquina BIAcore, se determinaron las constantes de unión de los dímeros peptídicos (mostrado en las figura 13A-13C) unidos a cMet-Fc inmovilizado.

Se entrecruzaron tres densidades de cMet-Fc (R&D Systems) con la superficie de dextrano de un chip sensor CM5 mediante el procedimiento de acoplamiento de aminas estándar (solución 3 :M diluida 1:100, 1:50 o 1:20 con acetato 50 mM, pH 5,5). La célula de flujo I se activó y después se bloqueó para que sirviera como sustracción de referencia. Niveles de inmovilización finales alcanzados:

5 R_L Fc 2 cMet-Fc = 2582

R_L Fc 3 cMet-Fc = 5048

R_L Fc 4 cMet-Fc = 9721

10 Se realizaron experimentos en tampón de PBST (fosfato 5,5 mM, pH 7,65, NaCl 0,15 M) + Tween-20 al 0,05 % (v/v)). Se disolvieron dímeros peptídicos en soluciones de H₂O desionizada a 1 mg/ml. Los dímeros se diluyeron hasta 50 nM en PBS. Se realizaron diluciones seriadas para producir soluciones 25, 12,5, 6,25 y 3,125 nM. Todas las muestras se inyectaron por duplicado. Por asociación, los dímeros se inyectaron a 30 :l/minuto durante 3 minutos usando el programa kinject. Tras una disociación de 10 minutos, se separó todo el péptido restante de la superficie de cMet con dos quickinject de MgCl₂ 4 M durante 2 minutos a 50 :l/minuto. Se analizaron los sensogramas usando el programa informático BIAevaluation 3.1. El heterodímero, Ac-GSPEMCMMP-FLYPCNHHPGGGK{PnAO6-Glut-K[Ac-GSFFPCWRIDRFYCHANAPGGGKJJ-Glut]-NH₂}-NH₂ (la SEQ ID NO: 514 enlazada a la SEQ ID NO: 515), presenta una K_D de 0,79 nM.

Ejemplo 14: Potenciación de la residencia en suero de péptidos de unión a cMet: conjugación con maleimida

20 En la técnica se sabe que los compuestos que contienen maleimida y otros grupos que pueden reaccionar con tioles reaccionan con tioles de proteínas séricas, especialmente albúmina sérica, cuando se inyectan los compuestos. Los aductos tienen tiempos de vida en suero similares al de la albúmina sérica, más de 14 días en seres humanos, por ejemplo.

Se dispone de procedimientos que permiten la síntesis directa de péptidos lineales marcados con maleimida (Holmes, D y otros, 2000. *Bioconjug. Chem.*, 11:439-444).

25 Los péptidos que incluyen disulfuros pueden derivatizarse con maleimida de una de varias maneras. Por ejemplo, puede añadirse una tercera cisteína en el extremo carboxilo. La cisteína añadida se protege con un grupo protector que es ortogonal al tipo de grupos usados para las cisteínas que van a formar el disulfuro. El disulfuro se forma desprotegiendo selectivamente las cisteínas indicadas y oxidando el péptido. Después, se desprotege la cisteína final y se hace reaccionar el péptido con un gran exceso molar de una bismaleimida. El compuesto resultante tiene una de las maleimidias libre para reaccionar con la albúmina sérica u otra proteína sérica que contenga tiol.

30 De forma alternativa, se sintetiza un péptido cíclico de la presente invención con una extensión C-terminal que contiene lisina, tal como -GGGK (SEQ ID NO: 513). Las lisinas del motivo de unión a cMet se protegen con ivDde y la lisina C-terminal se desprotege. Esta lisina se hace reaccionar con un compuesto que contiene maleimida, tal como éster de N-[e-maleimidocaproiloxi]succinimida (Pierce Biotechnology, Rockford, IL) o éster de N-[a-maleimidoacetoxi]succinimida (Pierce Biotechnology).

35 Ejemplo 15: Potenciación de la residencia en suero de péptidos de unión a cMet: conjugación con un resto que se une a albúmina sérica de forma no covalente

40 Los polipéptidos que tienen un peso molecular inferior a 50-60 kDa se excretan rápidamente. Muchas moléculas pequeñas, tales como ácidos grasos, se unen a la albúmina sérica. La unión de un ácido graso u otro resto de unión a albúmina sérica a un péptido hace que éste se una de forma no covalente a la albúmina sérica y puede prolongar enormemente la residencia en suero. Los ácidos grasos unidos a péptidos de la presente invención deberían contener al menos 12 carbonos, preferentemente al menos 14 carbonos y, más preferentemente al menos 16 carbonos. Los ácidos grasos podrían ser de cadena lineal o ramificada. Los ácidos grasos podrían ser saturados o insaturados. El palmato (CH₃-(CH₂)₁₄-CO- es un ácido graso preferido. Esta unión en suero puede reducir la velocidad de excreción (Knudsen, L. y otros, 2000. *J. Med. Chem.*, 43:1664-1669). Usando procedimientos conocidos en la técnica, pueden conjugarse restos de unión a albúmina sérica con uno cualquiera de los péptidos o construcciones polipeptídicas multiméricas de unión divulgadas en el presente documento. El resto de unión a albúmina sérica puede unirse al péptido de unión a cMet a través de un enlazador. El enlazador puede ser peptídico o de otro tipo, tal como PEG. Se prefieren enlazadores de cero a aproximadamente treinta átomos. Se prefiere que el enlazador sea hidrófilo. El resto de unión a albúmina sérica puede conjugarse con el péptido o construcción de unión a cMet en cualquiera de sus extremos a través de un grupo lateral de un aminoácido unido. Los grupos laterales adecuados incluyen lisina y cisteína. Tales compuestos también pueden comprender, por ejemplo, quelantes para radionúclidos u otras marcas o construcciones terapéuticas detectables, como se analiza en el presente documento. Un péptido o construcción de cMet unido a un resto de unión a albúmina sérica se unirá a cMet.

55 Ejemplo 16: Potenciación de la residencia en suero de péptidos de unión a cMet: conjugación con PEG

La unión de PEG a proteínas y péptidos potencia la residencia en suero de estas moléculas. Se espera que la unión de PEG (lineal o ramificado) a un péptido o construcción polipeptídica multimérica de unión a cMet proporcione una potenciación sustancial del tiempo de residencia en suero. El peso molecular del PEG debe ser de al menos 10 kDa, más preferentemente de al menos 20 kDa y, lo más preferentemente, de 30 kDa o más. El PEG puede unirse en los extremos N o C. Los procedimientos de unión de PEG a péptidos son bien conocidos en la técnica. El PEG puede unirse a grupos laterales reactivos tales como lisina o cisteína.

Ejemplo 17: Potenciación de la residencia en suero de péptidos de unión a cMet: fusión a proteínas séricas

Proteínas que comprenden albúmina sérica (AS) y otras proteínas tienen tiempos de residencia potenciados. La secuencia de aminoácidos de la AS humana (ASh) se muestra en la tabla 10. La tabla 11 1 muestra una proteína de fusión que comprende la (SEQ ID NO: 604), ASh madura y la SEQ ID NO: 605. Los péptidos de unión a cMet están separados de la ASh mediante enlazadores que son ricos en glicina para permitir un espaciado flexible. No es necesario usar toda la ASh para obtener una proteína inyectable que tendrá un tiempo de residencia en suero potenciado. Grupos químicos, tales como la maleimida y los alfa bromo carboxilatos, reaccionan con la cisteína desapareada (residuo 34) para formar aductos estables. Por tanto, puede unirse un solo quelante a la proteína de fusión de ASh de forma que el aducto se unirá a un radionúclido. Se puede preparar un quelante con un grupo maleimida y acoplarlo a la ASh o a un derivado de ASh. De forma alternativa, puede hacer reaccionar la ASh o el derivado de ASh con una bismaleimida y podría hacerse reaccionar un quelante que porte un grupo tiol reactivo con la ASh derivatizada con bismaleimida.

La construcción de genes que codifican una secuencia de aminoácidos dada se conoce en la técnica. La expresión de fusiones de ASh en *Saccharomyces cerevisiae* se conoce en la técnica.

Ejemplo 18: (cancelado)

Ejemplo 19: Unión de péptidos de unión a cMet/complejo de avidina HRP a células MDA-MB-231

Se determinaron los requisitos de longitud del espaciador para la unión de un derivado biotinilado de un péptido de unión a cMet, SEQ ID NO: 514, a células MDA-MB-231 que expresan cMet. Con el fin de decidir la longitud del espaciador que se debe situar entre el péptido y la biotina, se sintetizaron derivados sin espaciador, con un único espaciador, J, y con dos espaciadores, JJ. Estos tres derivados diferentes del péptido de unión a cMet de SEQ ID NO: 514 y un péptido de control que no se une a cMet, se probaron como complejos tetraméricos con neutravidina HRP para evaluar su capacidad para unirse a células MB-231 que expresan cMet. Los tres complejos tetraméricos de péptidos de unión a cMet se unieron a las células MB231 en comparación con el péptido de control; sin embargo, el péptido con el espaciador JJ presentó la mejor K_D (12,62 nM). Esto indica que la inclusión de dos espaciadores (JJ) entre el péptido de unión a cMet y la biotina es mejor que un espaciador o ninguno.

Cultivo Celular: se obtuvieron células MDA-MB231 de la ATCC y se hicieron crecer como un cultivo monocapa en su medio recomendado más 1 ml/l de pen/step (InVitrogen, Carlsbad, CA). Las células se dividieron el día antes del ensayo, se añadieron 35000 células a cada pocillo de una placa de 96 pocillos.

Unión de péptido/neutravidina HRP a células MDA-MB-231

Se prepararon como se describe anteriormente complejos de péptido de control, y los derivados de SEQ ID NO: 514 descritos anteriormente, con neutravidina-HRP, y se probaron para evaluar su capacidad de unirse a células MDA-MB-231. Durante la preparación del complejo de péptido/neutravidina-HRP, se usó un exceso de 7,5 veces de péptidos biotinilados con respecto a neutravidina-HRP para garantizar que se ocupaban los cuatro sitios de unión de biotina de la neutravidina. Después de la formación del complejo, se eliminó el exceso de péptidos biotinilados libres usando sefarsa-avidina de liberación suave para evitar cualquier competición entre los péptidos biotinilados libres y los péptidos biotinilados complejados con neutravidina-HRP. El experimento se realizó a varias concentraciones diferentes de péptido/neutravidina-HRP, desde 0,28 nM hasta 33,33 nM, para generar curvas de saturación de unión para derivados sin un espaciador J y con un único espaciador J (figura 14), y de 0,28 nM a 16,65 nM para generar una curva de saturación de unión para el derivado con el espaciador JJ (figura 14). Con el fin de deducir la curva de saturación de unión, se restó la unión de fondo del control de péptido/complejo de neutravidina HRP de la unión de los derivados de SEQ ID NO: 514 complejados con neutravidina-HRP para cada concentración probada. Por lo tanto, la absorbancia en el eje Y de la figura 14 es la absorbancia diferencial (péptido de unión a cMet menos péptido de control) y no la absorbancia absoluta. El análisis de los datos de saturación de unión de la figura usando el programa informático Graphic Pad Prism (versión 3.0) proporcionó una K_D de 12,62 nM (+/-3,16) para el derivado tetramérico con el espaciador JJ, de 155,4 nM (+/- 86,56) para el derivado tetramérico con el espaciador J y de 123,8 nM (+/- 37,71) para el derivado tetramérico sin un espaciador complejos peptídicos. Tal como se esperaba, estas constantes de unión son más baja que las medidas por PF para el péptido de SEQ ID NO: 514 monodentado relacionado (880 nM).

Resultados: resulta evidente a partir de la figura 14 que el derivado con el espaciador JJ mostró una unión a cMet sobre células MDA-MB-231 mucho mejor que cualquiera de los otros dos derivados, con una K_D de 12,62 nM después de restar la unión del péptido de control como unión de fondo ($n = 1$). Esto indica que puede ser necesaria una determinada longitud mínima de espaciador para alcanzar varios sitios de unión diferentes en células lograr así

la unión multimérica. Esta longitud mínima de espaciador podría depender del espaciado entre diferentes moléculas objetivo en células. Como en el caso donde el objetivo de unión era el KDR, el ensayo de neutravidina-HRP con péptidos biotinilados identificados con presentación en fagos fue útil para identificar péptidos que pueden unirse a un objetivo inmovilizado incluso cuando la afinidad de la secuencia de unión monomérica es demasiado baja para que funcione bien un ensayo de tipo ELISA (con etapas de lavado después de la unión).

Tabla 6. Secuencias de péptidos de unión a cMet

CLASE III

TN9 n.º 1:

SEQ ID NO:	Aislado	Secuencia
SEQ ID NO:048	325-H05,	AGSIQCKGPPWFSCAMYGT
SEQ ID NO:049	330-F05,	AGYYGCKGPPTFECQWMGT
SEQ ID NO:050	333-F09,	AGQFKCAGPPSFACWMTGT
SEQ ID NO:051	336-G04,	AGWFQCKGPPSFECERHGT
SEQ ID NO:052	334-G06,	AGWTHCIGPPTFECIPMG
SEQ ID NO:053	330-B07,	AGSFACKGPPTFACVEFGT
SEQ ID NO:054	330-C10,	AGNYFCAGSPSFSCYFMGT
SEQ ID NO:055	331-G04,	AGSWHCAGPPSFECWEFGT
SEQ ID NO:056	548-F06,	AGWISCAGPPTFACWPGGT
SEQ ID NO:057	538-F08,	AGFVNCKGPPTFECILTGT
SEQ ID NO:058	547-H07,	AGDWICHGPPMFECWVGT
SEQ ID NO:059	323-A11,	AGYTSCVGPPTSFECTPYGT
SEQ ID NO:060	333-H03,	AGYFECKGPPTFECWLSGT
SEQ ID NO:061	329-D02,	AGHAWCSGPPRFECWPPGT
SEQ ID NO:062	550-C09,	AGHYWCAGPPTFICMGPGT
SEQ ID NO:063	548-E08,	AGETTCLGWPTFVCVDYGT
SEQ ID NO:064	332-A05,	AGHGTCRGWPTFECIYFGT
SEQ ID NO:065	330-C01,	AGDWHCQGPPAFMCWMIGT
SEQ ID NO:066	545-A09,	AGLPKCSGPPWFSCYYGGT
SEQ ID NO:067	334-C08,	AGGWECTGPPWFQCGYYGT
SEQ ID NO:068	333-C05,	AGDIVCTGHPYFECWSWGT

ES 2 557 286 T3

SEQ ID NO:069	551-B02,	AGTWHCAGPPWFTCYMDGT
SEQ ID NO:070	551-G12,	AGSWECTGPPSFHCQWYGT
SEQ ID NO:071	330-G09,	AGHWICVGPPTFSCQWHGT
SEQ ID NO:072	331-F01,	AGEWWCHGPPEFLCYWTGT
SEQ ID NO:073	274-B07,	AGETVCYWLNGWFCVDDGT
SEQ ID NO:074	335-D11,	AGSIQCVGPPSFECTPYGT
SEQ ID NO:075	336-D07,	AGYSVCKGYPSFECAFFGT
SEQ ID NO:076	332-C03,	AGVNSCLGPPTFECYQMGT
SEQ ID NO:077	331-D03,	AGYWHCKGPPHFACEFHGT
SEQ ID NO:078	331-G06,	AGNWICTGPPSFGCWYHGT
SEQ ID NO:079	552-G03,	AGYWSCAGPPMFMCTWQGT
SEQ ID NO:080	552-G11,	AGYWDCKGPPHFFCEWHGT
SEQ ID NO:081	550-G08,	AGYFHCSGSPWFQCDYYGT
SEQ ID NO:082	550-G12,	AGWYNCSGENFWNCKWIGT
SEQ ID NO:083	552-A01,	AGWSDCLGPPQFTCVHWGT
SEQ ID NO:084	548-C06,	AGTMYCLGPPTFICQQYGT
SEQ ID NO:085	545-B12,	AGSYWCSGPPTFMCRYEGT
SEQ ID NO:086	549-F06,	AGSTDGRGHPTFECWGWGT
SEQ ID NO:087	552-F01,	AGSSPCKGWPTFECYFYGT
SEQ ID NO:088	547-H12,	AGSIATTGWPYFSCIDLGT
SEQ ID NO:089	550-F11,	AGQFYCSGPPTFQCIMIGT
SEQ ID NO:090	548-D08,	AGPWKCTGPPTFSCIQFGT
SEQ ID NO:091	549-D02,	AGNYWCSGPPSFICHAVGT
SEQ ID NO:092	552-F02,	AGMTLCAGPPTFECYEVGT
SEQ ID NO:093	545-E04,	AGETKCSGPPYFYCWMEGT
SEQ ID NO:094	545-E05,	AGETFVGNPSFECWSWGT
SEQ ID NO:095	547-H03,	AGETFCSGWPTFECMQWGT
SEQ ID NO:096	552-G09,	AGEIFCVGPPTFTCMWTGT

ES 2 557 286 T3

SEQ ID NO:097 550-A08, AGDFICQGPPSFVCTNIGT
 SEQ ID NO:098 550-G07, AGAFFCSGPPTFMCSLYGT
 SEQ ID NO:099 551-A05, AGWGWCSGPPMFMCTEYGT
 SEQ ID NO:100 548-C10, GSEFECTGWPEFRCYFYAP
 SEQ ID NO:101 465-C10, GSILYCINRNDPQCPYTAP

Motivo de consenso: G-X1-X2-X3-C-X4-G-X5-P-X6-F-X7-C-X8-X9-X10-G-T (SEQ ID NO: 527), donde:

X1 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente E, S, Y o W,

X2 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente W, T o F,

X3 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente W, H o F,

5 X4 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente A, K, S o T,

X5 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente P o W,

X6 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente T o S,

X7 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente E o S,

X8 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente W, Y, o I,

10 X9 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente W, Y, M o E;

y

X10 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente Y.

CLASE IV

15 TN9 n.º 2:

SEQ ID NO:	Aislado	Secuencia
SEQ ID NO:102	605-G10,	SETRPTEAGDLICSGPPTFICTLYHTEPTE
SEQ ID NO:103	593-C01,	SETRPTQAVRSQCSPPTFECWYFGTEPTE
SEQ ID NO:104	592-C01,	SETRPTEGGSWYCSGPPAFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:105	591-E01,	SETRPTVASRWHCNGPPTFECWRYGTEPTE
SEQ ID NO:106	590-E01,	SETRPTEAGTFHCSGPPTFECWSYGPKPTE
SEQ ID NO:107	589-B01,	SETRPTEAGSLWCMGPPWFCCVIYGTQPTE
SEQ ID NO:108	607-A02,	SETRPTEAGILHCSGPPTFECWWNYTEPTE
SEQ ID NO:109	590-F01,	SETRPTESGRVHCPGPPWFRCARNGTEPTE
SEQ ID NO:110	589-C01,	SETRPTAAGRILCTGPPWFSCAMYGTEPTE

ES 2 557 286 T3

SEQ ID NO:111	606-B11,	SETRPTEAADWLCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:112	593-E01,	SETRPTQVGRWQCDGPPTFACRSYGTEPTE
SEQ ID NO:113	592-F12,	SETRPTEAGSTKCSGPPTFECWWFDTEPTE
SEQ ID NO:114	590-F07,	SETRPTVAGSWHCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:115	588-D02,	SETRPTEAGRNHCKGPPGFRCAMTDTEPTE
SEQ ID NO:116	607-H09,	SETRPTETDFVYCRGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:117	590-H01,	SETRPTSSGSRHCKGPPTFECWGYGTEPTE
SEQ ID NO:118	589-F01,	SETRPTEAGSWRCSGPPTFECWWYETSPTTE
SEQ ID NO:119	608-F11,	SETRPTDAIRSYCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:120	606-D11,	SETRPTEAGSWNCSGPPAFECWWYGSEPTTE
SEQ ID NO:121	604-D04,	SETRPTEAGSWQCSGPPTFECWSFGTEPTE
SEQ ID NO:122	602-A11,	SETRPTEAGSWHCNGPPTFECWWYDMEPTE
SEQ ID NO:123	593-F02,	SETRPTEAGRVSCLGPPTFECWWFVPEPTE
SEQ ID NO:124	591-H05,	SETRPTDAGSWRCAGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:125	590-H06,	SETRPTEPVTWQCTGPPTFECWWLGTEPTE
SEQ ID NO:126	588-F10,	SETRPTDAVSTHCNGPPTFECYIYGTEPTE
SEQ ID NO:127	608-G03,	SETRPTVAESWYCVGPPSFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:128	604-D09,	SETRPTEAGSWNCSGPPTFECWSYQTEPTE
SEQ ID NO:129	602-A12,	SETRPTEAGSGHCNGPPTFKCWWYDMEPTE
SEQ ID NO:130	592-G11,	SETRPTDQDSWQCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:131	588-G01,	SETRPTESTQVQCAGPPSFACWMTGTEPTE
SEQ ID NO:132	606-E05,	SETRPTEVESWHCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:133	594-C07,	SETRPTEAGSFHCSGPPTFECWLYWTDPTTE
SEQ ID NO:134	592-H01,	SETRPTEAGQFGCKGPPPFECKLMGRVPTE
SEQ ID NO:135	605-C05,	SETRPTDVTWHCNGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:136	594-E08,	SETRPTEADRWHCNCGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:137	593-B11,	SETRPTEAGSIQCVGPPWFSCRMVTEPTE

ES 2 557 286 T3

SEQ ID NO:138	590-C01,	SETRPTVSGSWQCVGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:139	612-G11,	SETRPTENGSWHCNGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:140	612-E08,	SETRPTEAGSWHCSGPPIFECWWYDMEPTE
SEQ ID NO:141	612-A02,	SETRPTVDGGWHCNGPPTFECWMYGTEPTE
SEQ ID NO:142	611-G01,	SETRPTDAGTWNCTGPPSFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:143	610-G04,	SETRPTWDGKWHCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:144	610-E06,	SETRPTEAGSWRCSGPPTFECWWYYTEPTE
SEQ ID NO:145	610-C06,	SETRPTEAGNWLCSGPPTFECWWYVTGPTE
SEQ ID NO:146	610-A04,	SETRPTEGGNWHCSGPPTFECWLYGTEPTE
SEQ ID NO:147	612-D02,	SETRPTEAGGWHCSGPPTFECWWFNMEPTE
SEQ ID NO:148	612-A12,	SETRPTEVISWHCSGPPTFECYRYGTEPTE
SEQ ID NO:149	611-D03,	SETRPTEVGSWHCNGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:150	610-G10,	SETRPTLASTWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:151	610-A11,	SETRPTEAGGWYCKGPPTFECWWDGTEPTE
SEQ ID NO:152	612-H02,	SETRPTEAGGWFCSGPPTFECWWYDTVPTTE
SEQ ID NO:153	612-B01,	SETRPTEAATWQCSGPPTFECWGYGTEPTE
SEQ ID NO:154	610-C12,	SETRPTEAGDYVCGPPTFECYLMDAEPTE
SEQ ID NO:155	610-B01,	SETRPTEAGGWYCSGPPSFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:156	612-H04,	SETRPTESSSWHCSGPPTFECWRFGEPTTE
SEQ ID NO:157	612-B09,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWWYYAEPTE
SEQ ID NO:158	611-G07,	SETRPTLAGNWQCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:159	611-E10,	SETRPTEAGSWHCNGPPTFECWQYGTEPTE
SEQ ID NO:160	610-H02,	SETRPTEAGSWECHGPPSFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:161	610-D03,	SETRPTEAGSWRCSGPPTFECWWYDAEPTE
SEQ ID NO:162	610-B03,	SETRPTEAGSWNCAGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:163	612-H05,	SETRPTEAGSFYCSGPPTFECWQYVPEPTE
SEQ ID NO:164	612-F05,	SETRPTEAGSWMCSGPPTFECWQYFTEPTE

ES 2 557 286 T3

SEQ ID NO:165	612-B10,	SETRPTEAGSLHCSGPPTFECWWWETEPTE
SEQ ID NO:166	611-E11,	SETRPTEEGVWHCNGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:167	610-F08,	SETRPTEAGRWNCSGPPTFECWWYSTEPTE
SEQ ID NO:168	610-D05,	SETRPTEAGSWRCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:169	610-B04,	SETRPTQAVSSYCSGPPTFECWSFGTEPTE
SEQ ID NO:170	612-B12,	SETRPTEAGRSYCSGPPTFECWWYATEPTE
SEQ ID NO:171	611-H01,	SETRPTVAVKVCAGPPTFECWYGTTEPTE
SEQ ID NO:172	610-H05,	SETRPTEPGSWHCSGPPTFVCWWWGTEPTE
SEQ ID NO:173	610-F10,	SETRPTEAGRWHCSGPPTFECWWHDTEPTE
SEQ ID NO:174	612-H07,	SETRPTEAGSWQCTGPPTFECWGYVEEPTE
SEQ ID NO:175	612-G09,	SETRPTEAGSWQCGPPTFECWWYTGTEPTE
SEQ ID NO:176	612-F08,	SETRPTEAGSWYCTGPPTFECWLYETPTE
SEQ ID NO:177	611-H08,	SETRPTAAWSGSCSGPPSFECWNYGTTEPTE
SEQ ID NO:178	610-E01,	SETRPTEAGSWQCSGPPTFACWWYGTEPTE
SEQ ID NO:179	610-B09,	SETRPTEAGILHCSGPPTFECWWEVMEPTE
SEQ ID NO:180	612-E07,	SETRPTEAGRVACSGPPTFECWSYDEEPTE
SEQ ID NO:181	612-C11,	SETRPTEAGNWECQGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:182	610-E04,	SETRPTLASNGYCNGPPTFECWHYGTTEPTE
SEQ ID NO:183	610-B12,	SETRPTEAGSFHCSGPPTFECIWYGSEPTE
SEQ ID NO:184	616-B11,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFACWWDGTEPTE
SEQ ID NO:185	615-H08,	SETRPTQGDWNCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:186	615-B11,	SETRPTEAGRWHCNGPPTFECWRYDYDPTE
SEQ ID NO:187	614-C07,	SETRPTEAYSWECTGPPMFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:188	613-H12,	SETRPTEVVDWHCSGPPQFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:189	613-F02,	SETRPTEAGSWNCSGPPTFECWWYGSEPTE
SEQ ID NO:190	613-D05,	SETRPTASGSWHCSGPPTFECWIFGTTEPTE
SEQ ID NO:191	612-H12,	SETRPTEAGAWYCMGPPTFECWWYDRGPTE

ES 2 557 286 T3

SEQ ID NO:192	616-D05,	SETRPTEAGGLHCSGPPTFECWWYDTEPTE
SEQ ID NO:193	615-C01,	SETRPTVGGSWDCKGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:194	614-E09,	SETRPTEAGAWSCLGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:195	614-A03,	SETRPTEAGSLHCSGPPTFECWWFDTEPTE
SEQ ID NO:196	616-C02,	SETRPTAGRSWECSGPPTFECWVFGTEPTE
SEQ ID NO:197	615-C04,	SETRPTDNGSWHCNGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:198	614-C12,	SETRPTEAGSWQCKGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:199	615-C11,	SETRPTEVGNYKCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:200	614-H08,	SETRPTEAGSWHCVGPPTFECWGYVTEPTE
SEQ ID NO:201	614-E11,	SETRPTEAGSFVCKGPPTFECYWFGQDPTE
SEQ ID NO:202	616-E10,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWWYGPDPTE
SEQ ID NO:203	615-D02,	SETRPTEAERWHCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:204	614-F04,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWFYVKEPTE
SEQ ID NO:205	614-D06,	SETRPTEAGSWDCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:206	614-B08,	SETRPTEPAGWECRGPPSFECCLWYGTEPTE
SEQ ID NO:207	613-H01,	SETRPTDAGPWNCTGPPSFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:208	613-E04,	SETRPTEARGWHCSGPPTFECWLWGTEPTE
SEQ ID NO:209	613-B08,	SETRPTEAGRWNCSGPPTFECWQYEMDPTE
SEQ ID NO:210	615-D04,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECFWYDTEPTE
SEQ ID NO:211	615-A05,	SETRPTESGSWHCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:212	614-E04,	SETRPTEAGSWLCTGPPTFECWWFDTPTE
SEQ ID NO:213	613-E06,	SETRPTEPSHWHCVPPTFACWWYVTDPTTE
SEQ ID NO:214	613-C05,	SETRPTEAGSWYCSGPPMFECYLFVTEPTE
SEQ ID NO:215	616-C07,	SETRPTEAVNWHCLGPPSFECWQFGTEPTE
SEQ ID NO:216	615-G02,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWWYGTDPTE
SEQ ID NO:217	615-E06,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWSFVSLPTE
SEQ ID NO:218	615-A08,	SETRPTEGSEWSCIGPPSFECWWYGTEPTE

ES 2 557 286 T3

SEQ ID NO:219	614-G01,	SETRPTEDGYWNCSPPTFECWWHGTEPTE
SEQ ID NO:220	613-001,	SETRPTEAGSWSCSGPPTFECWPYYTEPTE
SEQ ID NO:221	614-G02,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWWYWPEPTE
SEQ ID NO:222	614-E06,	SETRPTDDGRWSCAGPPTFECWRYGTEPTE
SEQ ID NO:223	620-E11,	SETRPTEGGSWSCGGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:224	620-A11,	SETRPTVTGSWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:225	618-F04,	SETRPTEASSWYCTGPPAFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:226	617-G06,	SETRPTEAGSWLCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:227	616-G06,	SETRPTESVRWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:228	620-F10,	SETRPTEAGRLVCSGPPTFMCRTYATDPTE
SEQ ID NO:229	619-G04,	SETRPTEAGSWECTGPPWFVCRQYAIEPTE
SEQ ID NO:230	618-F12,	SETRPTEAGYLYCSGPPTFECWWYDTMPTE
SEQ ID NO:231	618-B06,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:232	617-E09,	SETRPTEAGNWHCLGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:233	616-F10,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWWYDTEPTE
SEQ ID NO:234	620-B11,	SETRPTESGGWYCSGPPAFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:235	619-G07,	SETRPTVAGAVSCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:236	619-E11,	SETRPTEAGRWYCSGPPTFECWWFLDPTE
SEQ ID NO:237	619-B12,	SETRPTEAGGWHCSGPPSFECWWFDTVPTTE
SEQ ID NO:238	618-G11,	SETRPTGVGGWYCSGPPSFECWLYGTEPTE
SEQ ID NO:239	618-B11,	SETRPTQADYLHCSGPPTFECFWYGTEPTE
SEQ ID NO:240	617-F01,	SETRPTGDGNWHCNGPPTFECWRFGEPTTE
SEQ ID NO:241	617-B01,	SETRPTEASNYHCIGPPTFECFWYGTEPTE
SEQ ID NO:242	616-G12,	SETRPTEAGDWLCKGPPTFECWWQVTDPTTE
SEQ ID NO:243	620-G01,	SETRPTEAGSWHCNGPPTFECWWYSSDPTE
SEQ ID NO:244	620-C10,	SETRPTEDGGWRCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:245	619-G09,	SETRPTEAGRIECKGPPWFSCVIYGTEPTE

ES 2 557 286 T3

SEQ ID NO:246	619-F06,	SETRPTGGGSWNCSPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:247	618-C03,	SETRPTEAGSLYCSGPPTFECWWYITHPTE
SEQ ID NO:248	617-F02,	SETRPTEAGRWHCSGPPRFECWWYDTEPTE
SEQ ID NO:249	616-H01,	SETRPTEYGSWHCSGPPTFECWYHGTEPTE
SEQ ID NO:250	618-D01,	SETRPTEAGNWHCSGPPSFECWWYATEPTE
SEQ ID NO:251	617-F03,	SETRPTEQGSWHCKGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:252	616-H03,	SETRPTDAANYHCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:253	616-G02,	SETRPTEAGSWYCSGPPMFECWWLAEEPTE
SEQ ID NO:254	620-G09,	SETRPTEAGGWYCSGPPAFECWWYATEPTE
SEQ ID NO:255	620-D12,	SETRPTEAGIWSCSGPPTFECWWYESSPTE
SEQ ID NO:256	619-A09,	SETRPTEEGLRVCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:257	618-D06,	SETRPTEAGSWLFCGPPTFECWSFGTEPTE
SEQ ID NO:258	617-H12,	SETRPTVAGSWDCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:259	616-H05,	SETRPTKADNWHCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:260	619-H10,	SETRPTEAGIVYCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:261	619-D03,	SETRPTEAGYWHCLGPPTFECWWYVKEPTE
SEQ ID NO:262	618-D12,	SETRPTEPGLLHCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:263	620-E04,	SETRPTEASSWYCSGPPSFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:264	620-A05,	SETRPTEAGSWHCLGPPTFECWWYVKEPTE
SEQ ID NO:265	619-D04,	SETRPTEAGIILCKGPPWFSCDIYDTGPTE
SEQ ID NO:266	618-A11,	SETRPTAAGNWHCSGPPTFECWAYGTEPTE
SEQ ID NO:267	617-D07,	SETRPTVGGSWYCSGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:268	627-A10,	SETRPTEDGWLDCGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:269	626-H02,	SETRPTEDGNWHCSGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:270	626-F06,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWYYWPEPTE
SEQ ID NO:271	624-D02,	SETRPTEAGSLYCSGPPMFECWWYDWYPTE
SEQ ID-NO:272	622-D09,	SETRPTEAGGWYCMGPPAFECWWYASEPTE

ES 2 557 286 T3

SEQ ID NO:273	621-F11,	SETRPTNAGSWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:274	621-B11,	SETRPTEASRWHCNGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:275	627-B03,	SETRPTEAGSFVCSGPPTFECWWYNTGPTE
SEQ ID NO:276	626-H03,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:277	626-F07,	SETRPTESDIWLCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:278	626-D02,	SETRPTDADPWHCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:279	625-B03,	SETRPTEAGVVLCSGPPTFECWWYDTEPTE
SEQ ID NO:280	622-D10,	SETRPTEVGSVHCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:281	621-G02,	SETRPTEAGRWLCSGPPTFECWEYDTEPTE
SEQ ID NO:282	621-E04,	SETRPTDAGWLQCSGPPTFECWWYGTEPTE.
SEQ ID NO:283	621-B12,	SETRPTEASRRHCNGPPTFECWRYGTEPTE
SEQ ID NO:284	626-H04,	SETRPTEAGRWYCSGPPTFECWLFVEEPTE
SEQ ID NO:285	626-F11,	SETRPTAADSWQCSGPPTFECWSFGTEPTE
SEQ ID NO:286	626-D03,	SETRPTEAGSWHCGGPPTFECWMYVTEPTE
SEQ ID NO:287	626-A02,	SETRPTDDGSWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:288	623-E07,	SETRPTEAGYWHCLGPPTFECWWYDMEPTE
SEQ ID NO:289	622-G09,	SETRPTEAGILRCSGPPTFECWYYETEPTE
SEQ ID NO:290	622-E05,	SETRPTEDVSVHCAGPPTFECWLYGTEPTE
SEQ ID NO:291	622-B12,	SETRPTEEGVFQCVGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:292	621-G07,	SETRPTEDGGFFCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:293	621-E07,	SETRPTEPGSWHGSXPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:294	621-C01,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWWYDRAPTE
SEQ ID NO:295	626-A05,	SETRPTEAGTWYCSGPPTFECWYYATEPTE
SEQ ID NO:296	623-G02,	SETRPTEAGSLYCSGPPAFECYWYGTVPTE
SEQ ID NO:297	622-H11,	SETRPTDPGVLHCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:298	622-C04,	SETRPTEAGTWYCLGPPTFECWSFWQDPTE
SEQ ID NO:299	621-G11,	SETRPTEAGRWGCSGPPTFECWWYVAEPTE

ES 2 557 286 T3

SEQ ID NO:300	621-C07,	SETRPTEAGIWHCAGPPTFICWLYETEPTE
SEQ ID NO:301	627-C03,	SETRPTEAGSWHCSGPPSFECWQYSTEPTE
SEQ ID NO:302	626-D12,	SETRPTEAGSWQCSGPPTFECWVYETEPTE
SEQ ID NO:303	626-A06,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWWYDVGTEPE
SEQ ID NO:304	623-H02,	SETRPTDEVSWEGRGPPTFECWWYGTEPE
SEQ ID NO:305	623-B05,	SETRPTEGGSWVCSGPPTFECWWYGTEPE
SEQ ID NO:306	622-E10,	SETRPTEYGSWYCSGPPTFECWWLGTEPE
SEQ ID NO:307	622-C06,	SETRPTEAGVWLCSGPPTFECWWYDTPTE
SEQ ID NO:308	621-H03,	SETRPTMAGSYCYCSGPPTFECWVYGTEPE
SEQ ID NO:309	621-E11,	SETRPTEAGYVQCYGPPSFVCHPMVPDPTE
SEQ ID NO:310	621-C08,	SETRPTEDGFVLCKGPPWFSCEMYGTEPE
SEQ ID NO:311	627-C04,	SETRPTEAGGWNCSPPTFECWWYVTEPE
SEQ ID NO:312	626-A07,	SETRPTEDGSWECFGPPTFECWSYGTEPE
SEQ ID NO:313	623-H08,	SETRPTDAVSIVCKGPPTFECWWYGTEPE
SEQ ID NO:314	622-F05,	SETRPTEARSWHCSGPPTFECWWYGTEPE
SEQ ID NO:315	627-A04,	SETRPTASVSWHCSGPPTFECWSYGTEPE
SEQ ID NO:316	626-G05,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWYYDMDPTE
SEQ ID NO:317	623-H11,	SETRPTEAGSWLCSGPPTFECWWFGTEPE
SEQ ID NO:318	622-F11,	SETRPTGDGSWYCSGPPTFECWWLGTEPE
SEQ ID NO:319	621-F03,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWWYFLDPTE
SEQ ID NO:320	626-F01,	SETRPTEAGGWYCSGPPTFECWWFATEPE
SEQ ID NO:321	621-F04,	SETRPTEAGDLCLGPPTFICRIYGTEPE
SEQ ID NO:322	630-F06,	SETRPTEAGSWQCVGPPTFECWSFGTEPE
SEQ ID NO:323	630-A03,	SETRPTEADSWYCSGPPTFECWFLGTEPE
SEQ ID NO:324	629-F10,	SETRPTQADSWYCSGPPTFECWWWGTEPE
SEQ ID NO:325	629-D11,	SETRPTEAFSWDCSGPPTFECWWFGTEPE
SEQ ID NO:326	629-B06,	SETRPTEAGSWQCSGPPVFECWWYDTEPE

ES 2 557 286 T3

SEQ ID NO:327	628-H01,	SETRPTEAGNVQCSGPPTFECWWFDTEPTE
SEQ ID NO:328	628-F03,	SETRPTEAGSVVCSGPPRFECWAFVTEPTE
SEQ ID NO:329	627-G02,	SETRPTEDGTLHCSGPPTFACWWYGTEPTE
SEQ ID NO:330	629-E01,	SETRPTDAEVWVCNGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:331	628-H09,	SETRPTEDVTFHCSGPPTFECWLYGTEPTE
SEQ ID NO:332	628-A05,	SETRPTSDFDWHCKGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:333	627-G04,	SETRPTEADSWYCSGPPTFECWWYVPEPTE
SEQ ID NO:334	630-A05,	SETRPTDDGNWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:335	629-E03,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWRYDTPTE
SEQ ID NO:336	629-C02,	SETRPTEAGPWSCSGPPTFECWWFDTEPTE
SEQ ID NO:337	628-H10,	SETRPTEAGMFLCSGPPAFECWWYDTEPTE
SEQ ID NO:338	628-F12,	SETRPTEAGSLYCSGPPTFECWLYDVEPTE
SEQ ID NO:339	627-D12,	SETRPTEAGQWNCSGPPTFECWWYDIEPTE
SEQ ID NO:340	630-G02,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWWFETEPTE
SEQ ID NO:341	629-E06,	SETRPTEAGSFVCSGPPTFECWGYVTEPTE
SEQ ID NO:342	628-D07,	SETRPTQDGTWFCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:343	627-E06,	SETRPTEGDSWHCAGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:344	629-E07,	SETRPTEAGSWSCSGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:345	629-C11,	SETRPTEAGRIQCSGPPTFECWWYDEEPTE
SEQ ID NO:346	629-A03,	SETRPTEAGTIVCKGPPWFSCFIYETEPTE
SEQ ID NO:347	628-A12,	SETRPTEAGDWYCSGPPAFECWEYLGEPTE
SEQ ID NO:348	627-E08,	SETRPTEAGSWFCSGPPSFECWSYVTEPTE
SEQ ID NO:349	629-E08,	SETRPTEAGSWHCSGPPAFECWWYDNEPTE
SEQ ID NO:350	629-B02,	SETRPTEAGRWTCSGPPTFECWWYVSDPTE
SEQ ID NO:351	628-E06,	SETRPTEAGEWYCGGPPTFECWWFDAPTE
SEQ ID NO:352	627-G09,	SETRPTEAGSWHCSGPPSFECWWFDTGPE
SEQ ID NO:353	631-A11,	SETRPTEAGSFICSGPPTFECWWYGTEPTE

ES 2 557 286 T3

SEQ ID NO:354	630-C10,	SETRPTEDVRWYCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:355	628-B08,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWWYVPEPTE
SEQ ID NO:356	629-F03,	SETRPTEAGNWLCSGPPAFECWWFVAEPTE
SEQ ID NO:357	632-A09,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:358	632-G07,	SETRPTEAGDWLCAGPPTFECWWWGTDPEPTE
SEQ ID NO:359	631-F12,	SETRPTEAGSWHCVGPPTFECWWFDTEPTE
SEQ ID NO:360	633-A02,	SETRPTEAGEWSCSGPPTFECWWWDMPEPTE
SEQ ID NO:361	633-B06,	SETRPTYYSWYCSGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:362	632-D11,	SETRPTEDGSWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:363	631-D10,	SETRPTEDGTWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:364	633-F09,	SETRPTETDSWVCSGPPTFECWWYGTEPTE

Motivo de consenso n.º 1: G-X1-X2-X3-C-X4-G-P-P-X5-F-X6-C-X7-X8-X9-X10-X11-X12-P-T-E (SEQ ID NO: 528), donde:

- X1 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente S, R, I, D o N,
- X2 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente W, L, F, V o I,
- 5 X3 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente H, Y, L, Q, N, o V,
- X4 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente S, K o L,
- X5 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente T, S, A o W,
- X6 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente E o S,
- X7 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente W,
- 10 X8 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente W, S o L,
- X9 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente Y o F,
- X10 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente D, G, V o E,
- X11 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente T, P, M o S,
- y
- 15 X12 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente E o G.

Motivo n.º 2: T-X2-X2-X3-X4-X5-X6-C-X7-G-P-P-X8-F-X9-C-X10-X11-X12-G (SEQ ID NO: 529), donde:

- X1 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente E, D, o V,
- X2 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente A, D, G, S o V,
- X3 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente G, V, D o S,
- 20 X4 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente S, N, R, T o G,
- X5 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente W,
- X6 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente H o Q,

X7 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente S, N o K,

X8 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente T,

X9 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente E,

X10 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente W,

5 X11 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente W o S,

y

X12 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente Y o F.

CLASE V (no reivindicada)

TN10:

SEQ ID NO:	Aislado	Secuencia
SEQ ID NO:369	548-F07,	GSP EMCMMFPFLYPCNHHAP
SEQ ID NO:370	551-H10,	GSFFPCWRIDRFGYCHANAP

10 CLASE VIII (no reivindicada)

TN12:

SEQ ID NO:	Aislado	Secuencia
SEQ ID NO:399	545-H12,	GDYSECFEPDSFEVKCYDRDP

CLASE IX

TN9 n.º 3:

SEQ ID NO:405	606-B08,	SETRPTEAGSCHCSGPPTFQCWCYEVEPTE
SEQ ID NO:406	602-G12,	SETRPTEAGSCHCSGPPTFECWCYGTPEPTE
SEQ ID NO:407	603-E09,	SETRPTGESDCHCSGPPTFECYCYGTPEPTE
SEQ ID NO:408	606-C12,	SETRPTESGNCYCSGPPWFECWCYGTPEPTE
SEQ ID NO:409	603-H03,	SETRPTEAGACRCSGPPTFECYCYDMPTE
SEQ ID NO:410	604-G01,	SETRPTEAGSCYCSGPPRFECWCYETEPTE
SEQ ID NO:411	602-G04,	SETRPTEAGSCHCSGPPSFECWCFGTPEPTE
SEQ ID NO:412	611-G11,	SETRPTVSVSCSCGGPPTFECWCFGTPEPTE
SEQ ID NO:413	611-F02,	SETRPTEAGSCHCNGPPTFECFCFGTPEPTE
SEQ ID NO:414	610-G02,	SETRPTEAGSCYCGPPSFECWCYGTPEPTE
SEQ ID NO:415	614-E08,	SETRPTEAGSCHCSGPPTFECWCYGSNPTE
SEQ ID NO:416	615-A01,	SETRPTEAGSCHCSGPPAFECWCYRAEPTE

ES 2 557 286 T3

SEQ ID NO:417	617-H02,	SETRPTEAGSCDCSGPPTFECWCFGTEPTE
SEQ ID NO:418	616-F12,	SETRPTEAGKCHCGPPSFECWCYATEPTE
SEQ ID NO:419	620-G06,	SETRPTEAGKCHCSGPPTFECTCYHTDPTE
SEQ ID NO:420	627-B04,	SETRPTEAGFCQCSGPPAFECWCYDTEPTE
SEQ ID NO:421	627-B06,	SETRPTEAVSCECKGPPTFECWCFGTEPTE
SEQ ID NO:422	626-H05,	SETRPTEAGDCHCSGPPTFECWCYGTTEPTE
SEQ ID NO:423	626-D11,	SETRPTEAGACDCIGPPTFECWCYDTYPEPTE
SEQ ID NO:424	626-E05,	SETRPTEAGNCLCSGPPTFECACYHSEPTE
SEQ ID NO:425	621-D01,	SETRPTEAGSCHCSGPPTFQCWCYSTEPTE
SEQ ID NO:426	622-A10,	SETRPTEAGICHCSGPPTFECWCYATEPTE
SEQ ID NO:427	630-D09,	SETRPTEEGSCHCSGPPTFECWCFGTEPTE
SEQ ID NO:428	628-D01,	SETRPTEAGICNCSGPPTFECWCYSMGTEPTE
SEQ ID NO:429	628-F11,	SETRPTQGGNCHCSGPPTFECWCYGTTEPTE
SEQ ID NO:430	628-D04,	SETRPTEAGSCNCSGPPTFECYCYTLDPTE
SEQ ID NO:431	630-G01,	SETRPTDNGSCQCSGPPTFECWCFGTEPTE
SEQ ID NO:432	627-G06,	SETRPTESGSCHCSGPPTFECWCYGTTEPTE
SEQ ID NO:433	630-G05,	SETRPTEAGSCNCSGPPSFECWCYVTEPTE
SEQ ID NO:434	630-C03,	SETRPTEGGSCYCGPPTFECWCYGTTEPTE
SEQ ID NO:435	627-G07,	SETRPTEAGRCHCSGPPTFECWCYVQTEPTE
SEQ ID NO:436	630-H10,	SETRPTESGSCLCSGPPQFECWCYGTTEPTE
SEQ ID NO:437	628-B01,	SETRPTETDSCHCIGPPTFECWCYGTTEPTE
SEQ ID NO:438	630-F01,	SETRPTEAGFCRCSGPPTFECWCYDTEPTE
SEQ ID NO:439	629-D01,	SETRPTEHGSCNCYGPPTFECWCYGTTEPTE
SEQ ID NO:440	633-G02,	SETRPTALGGCLCSGPPTFECWCYGTTEPTE
SEQ ID NO:441	631-F07,	SETRPTEGGSCESGPPTFECWCYGTTEPTE
SEQ ID NO:442	633-G08,	SETRPTEEGSCHCSGPPAFECWCYGTTEPTE
SEQ ID NO:443	632-H07,	SETRPTEAGTCYCSGPPTFECWCYGTTEPTE

ES 2 557 286 T3

SEQ ID NO:444	631-D03,	SETRPTEDGSCHCSGPPRFECWCYGTPE
SEQ ID NO:445	633-G12,	SETRPTEAGSCHCSGPPTFECWCYSTEPTE
SEQ ID NO:446	633-H03,	SETRPTEAGSCYCSGPPTFECWCYAEPE
SEQ ID NO:447	632-F05,	SETRPTEAGSCHCSGPPTFECWCFEPEPE

Motivo 13-1 G-X1-C-X2-C-X3-G-P-P-X4-F-X5-C-X6-C-X7-X8-X9-X10-P (SEQ ID NO: 534), donde

X1 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente S,

X2 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente H, Y o N,

X3 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente S o G,

5 X4 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente T,

X5 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente E,

X6 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente W,

X7 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente Y,

X8 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente G, D, A, E o S,

10 X9 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente T o S, y

X10 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente E o D.

Motivo 13-2 es T-X1-X2-X3-X4-C-X5-C-X6-G-P-P-X7-F-E-C-X8-C-X9-G (SEQ ID NO: 535), donde:

X1 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente E,

X2 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente A, S, E o G,

15 X3 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente G,

X4 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente S,

X5 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente H,

X6 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente S,

X7 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente T,

20 X8 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente W, Y o F, y

X9 es cualquier aminoácido distinto de C, preferentemente Y o F.

CLASSE XI (no reivindicada)

Linear n.º 1:

SEQ ID NO:	Aislado	Secuencia
SEQ ID NO:472	130-E10,	AQEWEREYFVDGFWGSWFGIPH

Tabla 7.

CLASE III

<u>SEC ID N.º:</u>	<u>Aislado</u>	<u>ELISA de proteínas</u>	<u>ELISA de CC</u>	<u>HGF 100 ng/ml</u>	<u>HGF 500 ng/ml</u>
--------------------	----------------	---------------------------	--------------------	----------------------	----------------------

ES 2 557 286 T3

SEC ID N.º:048	325-H05	15,9	1,47	41 %	32 %
SEC ID N.º:049	330-F05	13,8	1,33	51 %	27 %
SEC ID N.º:050	333-F09	14,8	1,43	52 %	32 %
SEC ID N.º:051	336-G04	5,4	1,33	46 %	23 %
SEC ID N.º:052	334-G06	8,0	1,30	56 %	43 %
SEQ ID N.: 053	330-B07	18,1	1,27	58 %	40 %
SEC ID N.º:054	330-C10	13,4	1,33	48 %	25 %
SEC ID N.º:055	331-G04	18,3	1,47	56 %	36 %
SEC ID N.º:056	548-F06	14,3	1,23	76 %	18 %
SEC ID N.º:057	538-F08	12,3	1,23	55 %	43 %
SEC ID N.º:058	547-H07	15,9	1,17	60 %	45 %
SEC ID N.º:059	323-A11	21,2	1,43	41 %	18 %
SEC ID N.º:060	333-H03	8,1	1,43	55 %	37 %
SEC ID N.º:061	329-D02	3,2	1,27	53 %	31 %
SEC ID N.º:062	550-C09	10,2	1,40	25 %	25 %
SEC ID N.º:063	548-E08	5,3	1,27	102 %	50 %
SEC ID N.º:064	332-A05	6,0	1,40	40 %	21 %
SEC ID N.º:065	330-C01	4,7	1,30	58 %	43 %
SEC ID N.º:066	545-A09	13,5	1,30	44 %	22 %
SEC ID N.º:067	334-C08	8,0	1,47	7.0 %	57 %
SEC ID N.º:068	333-C05	6,3	1,33	83 %	6.6 %
SEC ID N.º:069	551-B02	9,0	1,30	69 %	43 %
SEC ID N.º:070	551-G12	3,9	1,37	88 %	46 %
SEC ID N.º:071	330-G09	13,5	1,40	42 %	26 %
SEC ID N.º:072	331-F01	12,6	1,47	77 %	73 %

ES 2 557 286 T3

SEC ID N.º:073	274-B07	7,8	1,10	342 %	296 %
SEC ID N.º:074	335-D11	6,7	1,37	56 %	37 %
SEC ID N.º:075	336-D07	5,8	1,33	44 %	37 %
SEC ID N.º:076	332-C03	5,7	1,20	37 %	95 %
SEC ID N.º:077	331-D03	5,5	1,40	64 %	55 %
SEC ID N.º:078	331-G06	4,7	1,40	59 %	51 %
SEC ID N.º:079	552-G03	10,7	1,27	101 %	83 %
SEC ID N.º:080	552-G11	7,4	1,23	55 %	41 %
SEC ID N.º:081	550-G08	9,1	1,40	79 %	58 %
SEC ID N.º:082	550-G12	14,3	1,43	61 %	79 %
SEC ID N.º:083	552-A01	3,9	1,33	76 %	81 %
SEC ID N.º:084	548-C06	13,0	1,23	94 %	77 %
SEC ID N.º:085	545-B12	17,1	1,27	51 %	42 %
SEC ID N.º:086	549-F06	5,2	1,30	96 %	40 %
SEC ID N.º:087	552-F01	4,8	1,30	56 %	37 %
SEC ID N.º:088	547-H12	5,6	1,10	92 %	81 %
SEC ID N.º:089	550-F11	12,4	1,23	58 %	23 %
SEC ID N.º:090	548-D08	19,5	1,23	97 %	62 %
SEC ID N.º:091	549-D02	8,9	1,27	47 %	36 %
SEC ID N.º:092	552-F02	12,3	1,23	60 %	40 %
SEC ID N.º:093	545-E04	16,3	1,23	48 %	17 %
SEC ID N.º:094	545-E05	10,3	1,27	70 %	32 %
SEC ID N.º:095	547-H03	16,2	1,23	109 %	53 %
SEC ID N.º:096	552-G09	9,7	1,27	98 %	68 %
SEC ID N.º:097	550-A08	8,4	1,27	52 %	51 %

ES 2 557 286 T3

SEC ID N.º:098	550-G07	6,2	1,27	63 %	36 %
SEC ID N.º:099	551-A05	4,0	1,30	68 %	42 %
SEQ ID N.º:100	548-C10	8,4	1,20	69 %	57 %
SEC ID N.º:101	465-C10	3,0	1,27	95 %	71 %

Nota: Los ELISA de proteína se midieron como número de veces sobre el fondo (cMet-Fc frente a TRAIL-Fc).

Los ELISA de células completas se midieron como número veces sobre el fondo (células 3T3 que expresan cMet humano frente a células 3T3 que no lo expresan).

El ELISA de competencia de HGF se midió como u % de unión en ausencia de HGF.

- 5 Tabla 8: Análisis de polarización de fluorescencia de aciertos positivos de los péptidos seleccionados de la biblioteca peptídica de primera generación

CLASE III			
SEC ID N.º:	Aislado	Kd (ser humano)	Kd (ratón)
SEC ID N.º: 048	325-H05	3,50	NE
SEC ID N.º: 051	336-G04	3,20	NE
SEC ID N.º: 052	334-G06	2,70	NE
SEC ID N.º: 053	330-B07	2,90	NE
SEC ID N.º: 055	331-G04	0,90	1,10
SEC ID N.º: 056	548-F06	2,70	NE
SEC ID N.º: 059	323-A11	4,30	NE
SEC ID N.º: 061	329-D02	5,20	NE
SEC ID N.º: 067	334-C08	1,65	NE
SEC ID N.º: 068	333-C05	2,80	NE
SEC ID N.º: 071	330-G09	1,85	NE
SEC ID N.º: 072	331-F01	0,98	NE
SEC ID N.º: 074	335-D11	3,30	NE
SEC ID N.º: 078	331-G06	2,90	NE

Los valores de Kd se dan en μm . SU= sin unión, NE= no ensayado.

Tabla 9: complejos heteroméricos de péptidos de unión a cMet (PAR I-III no reivindicados)

PAR I		
SEQ ID NO:	Aislado	CLASE
SEQ ID NO:472	130-E10	XI
SEQ ID NO:370	551-H10	V

ES 2 557 286 T3

PAR II		
SEQ ID NO:	Aislado	CLASE
SEQ ID NO:369	548-F07	V
SEQ ID NO:370	551-H10	V
PAR III		
SEQ ID NO:	Aislado	CLASE
SEQ ID NO:370	551-H10	V
SEQ ID NO:399	545-H12	VIII

Tabla 10: Secuencia de aminoácidos de la SAH madura de la entrada de GenBank AAN17825

DAHKSEVAHR	FKDLGEENFK	ALVLIAFAQY	LQQCPFEDHV	KLVNEVTEFA
KTCVADESAE	NCDKSLHTLF	GDKLCTVATL	RETYGEMADC	CAKQEPERNE
CFLQHKDDNP	NLPRLVRPEV	DVMCTAFHDN	EETFLKKYLY	EIARRHPYFY
APELLFFAKR	YKAAFTECCQ	AADKAACLLP	KLDELREDEGK	ASSAKQRLKC
ASLQKFGERA	FKAWAVARLS	QRFPKAEFAE	VSKLVTDLTK	VHTECCHGDL
LECADDRADL	AKYICENQDS	ISSKLKECCE	KPLLEKSHCI	AEVENDEMPA
DLPSLAADFV	ESKDVCKNYA	EAKDVFLGMF	LYEYARRHPD	YSWLLLRLA
KTYKTTLEKC	CAAADPHECY	AKVFDEFKPL	VEEPQNLIQ	NCELFEQLGE
YKFQNALLVR	YTKKVPQVST	PTLVEVSRNL	GKVGSKCCKH	PEAKRMPCAE
DYLSVVLNQL	CVLHEKTPVS	DRVTKCCTES	LVNRRPCFSA	LEVDETYVPK
EFNAETFTFH	ADICTLSEKE	RQIKKQTALV	ELVKHKPKAT	KEQLKAVMDD
FAAFVEKCK	ADDKETCFAE	EGKKLVAASR	AALGL	(SEQ ID NO: 603)

Tabla 11: Secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:604::ASH::SEQ ID NO:605

GSFFPCWRIDRFGYCHANAP		GSGGSGG		
DAHKSEVAHR	FKDLGEENFK	ALVLIAFAQY	LQQCPFEDHV	KLVNEVTEFA
KTCVADESAE	NCDKSLHTLF	GDKLCTVATL	RETYGEMADC	CAKQEPERNE
CFLQHKDDNP	NLPRLVRPEV	DVMCTAFHDN	EETFLKKYLY	EIARRHPYFY
APELLFFAKR	YKAAFTECCQ	AADKAACLLP	KLDELREDEGK	ASSAKQRLKC
ASLQKFGERA	FKAWAVARLS	QRFPKAEFAE	VSKLVTDLTK	VHTECCHGDL
LECADDRADL	AKYICENQDS	ISSKLKECCE	KPLLEKSHCI	AEVENDEMPA

ES 2 557 286 T3

DLPSLAADFV	ESKDVCKNYA	EAKDVFLGMF	LYEYARRHPD	YSWLLLRLA
KTYKTTLEKC	CAAADPHECY	AKVFDEFKPL	VEEPQNLIKQ	NCELFEQLGE
YKFQNALLVR	YTKKVPQVST	PTLVEVSRNL	GKVGSKCCKH	PEAKRMPCAE
DYLSVVLNQL	CVLHEKTPVS	DRVTKCCTES	LVNRRPCFSA	LEVDETYVPK
EFNAETTFH	ADICTLSEKE	RQIKKQTALV	ELVKHKPKAT	KEQLKAVMDD
FAAFVEKCK	ADKETCFAE	EGKKLVAASR	AALGL	
GSGGEGGSG	GSWIICWWDNCGSSAP		(SEQ ID NO: 606)	

LISTADO DE SECUENCIAS 31

- 5 <110> Dyax Corp.
BRACCO International B.v.
- <120> PÉPTIDOS QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE AL RECEPTOR PARA HGF (CMET) Y USOS DE LOS MISMOS
- <130> FB15798/A
- 10 <150> US 60/451,588
< 151> 2003-03-03
- <160> 619
- <170> FastSEQ para Versión 4.0 de Windows
- <210> 1
< 211> 16
15 < 212> PRT
<213> Secuencia artificial
- <220>
< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
- <400> 1
20 Gly Ser Trp Ile Ile Cys Trp Trp Asp Asn Cys Gly Ser Ser Ala Pro
1 5 10 15
- <210> 2
< 211> 16
< 212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 25 <220>
< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
- <400> 2
Gly Ser Tyr Tyr Asp Cys Arg Glu Phe Gln Cys Asn Lys Pro Ala Pro
1 5 10 15
- 30 <210> 3
< 211> 16
< 212> PRT
<213> Secuencia artificial
- <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 3

Gly Ser Ser His Leu Cys Asn Pro Glu Phe Cys His Phe Thr Ala Pro
 1 5 10 15

<210> 4

5 < 211> 16

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10 <400> 4

Gly Ser Met Leu Met Cys Glu Leu Trp Trp Cys Arg Phe Leu Ala Pro
 1 5 10 15

<210> 5

< 211> 16

< 212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 5

Gly Ser Leu Ile Phe Cys Pro Tyr Gly Glu Cys Met Met Tyr Ala Pro
 1 5 10 15

20 <210> 6

< 211> 16

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 6

Gly Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Thr Ser Arg Cys Ile Phe Ser Ala Pro
 1 5 10 15

<210> 7

< 211> 16

30 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 7

Gly Ser Phe Ile Leu Cys Trp Trp Thr Phe Cys Asp Thr Asn Ala Pro
 1 5 10 15

<210> 8

< 211> 16

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 8

Gly Ser Ser Thr Ile Cys Pro Gly Thr Ala Cys Val Asp His Ala Pro
 1 5 10 15

10 <210> 9

< 211> 16

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 9

Gly Ser Leu Ile Ile Cys Trp Trp Ser Trp Cys Asp Lys Gln Ala Pro
 1 5 10 15

20 <210> 10

< 211> 16

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 10

25 Gly Ser Phe Asn Ile Cys Pro Tyr Gln Trp Cys Thr Leu Trp Ala Pro
 1 5 10 15

<210> 11

< 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 11

Ala Gly Gly Phe Ala Cys Gly Pro Pro Trp Asp Ile Cys Trp Met Phe
 1 5 10 15

Gly Thr

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

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 12
 Ala Gly Ala Trp Asn Cys Glu Tyr Pro Thr Phe Ile Cys Glu Trp Gln
 1 5 10 15
 Gly Ala

10 <210> 13
 < 211> 18
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 13
 Ala Gly Asn Trp Ile Cys Asn Leu Ser Glu Met Arg Cys Tyr Pro Lys
 1 5 10 15
 Gly Thr

20 <210> 14
 < 211> 18
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25 <400> 14
 Ala Gly Asp Gly Trp Cys Met Ala Trp Pro Glu Ile Cys Glu Trp Leu
 1 5 10 15
 Gly Thr

30 <210> 15
 < 211> 18
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 15

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

Gly Thr

<210> 16

< 211> 18

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 16

Ala Gly Trp Trp Ser Cys Gln Trp Glu Leu Asn Val Cys Ile Trp Gln
 1 5 10 15

Gly Thr

10 <210> 17

< 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 17

Ala Gly Tyr Tyr His Cys Ile Asp Asp Phe Pro Gln Cys Lys Trp Met
 1 5 10 15

Gly Thr

<210> 18

< 211> 18

20 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 18

Ala Gly Trp Phe Glu Cys Glu Phe Gly Phe Trp Gly Cys Asn Trp Leu
 1 5 10 15

25 Gly Thr

<210> 19

< 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 19

Ala Gly Thr Val Tyr Cys Ser Trp Glu Ser Ser Glu Cys Trp Trp Val
 1 5 10 15

Gly Thr

<210> 20

< 211> 18

5 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 20

Ala Gly Val Trp Ile Cys Arg Val Trp Asp Asp Glu Cys Phe Phe Gln
 1 5 10 15

10 Gly Thr

<210> 21

< 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 21

Ala Gly Asp His Tyr Cys Trp Glu Glu Trp Trp Phe Cys Trp Asp Ser
 1 5 10 15

Gly Thr

<210> 22

20 < 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25 <400> 22

Ala Gly Val Leu Gln Cys Ile Gly Phe Glu Trp Phe Cys Asp Ile Trp
 1 5 10 15

Gly Thr

<210> 23

30 < 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 23

Ala Gly Val Ile Val Cys Asn Leu Ser Met Met Tyr Cys Leu Tyr Pro
 1 5 10 15

Gly Thr

<210> 24

5 < 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10

<400> 24

Ala Gly Tyr Pro Glu Cys Lys Asp Asn Tyr His Trp Cys Glu Trp Lys
 1 5 10 15

Gly Thr

<210> 25

15 < 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 25

Ala Gly Trp Thr Trp Cys Asp Leu Ser Met Met Ser Cys Ile Phe His
 1 5 10 15

Gly Thr

20

<210> 26

< 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 26

Ala Gly Val Thr Asn Cys Asn Leu Ser Thr Met Phe Cys Phe Leu His
 1 5 10 15

Gly Thr

<210> 27

30 < 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 27

Ala Gly Thr Leu Ser Cys Ser Glu Glu Tyr Lys Ser Cys Gln Leu Gln
 1 5 10 15

Gly Thr

5 <210> 28

< 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 28

Ala Gly Thr Ile Arg Cys Asn Leu Ala Met Met Val Cys Met Phe Glu
 1 5 10 15

Gly Thr

<210> 29

< 211> 18

15 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 29

Ala Gly Gln Tyr Leu Cys Thr Gln Ala Ala Leu Gly Cys Pro Glu Trp
 1 5 10 15

20 Gly Thr

<210> 30

< 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente.

<400> 30

Ala Gly Gln Met Trp Cys Ala Glu Lys Asn Ser Lys Cys Tyr Gln Trp
 1 5 10 15

Gly Thr

<210> 31

30 < 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 31

Ala Gly Gln Ala Val Cys Glu Trp Gly Pro Phe Trp Cys Gln Met Gln
 1 5 10 15

5 Gly Thr

<210> 32

< 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 32

Ala Gly Pro Tyr Ser Cys His Ser Glu Ser His Asp Cys Lys Leu Met
 1 5 10 15

Gly Thr

15 <210> 33

< 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20 <400> 33

Ala Gly Pro Leu Phe Cys Phe Glu Trp Pro Ser Leu Cys His Trp Gly
 1 5 10 15

Gly Thr

<210> 34

< 211> 18

< 212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 34

Ala Gly Asn Leu Pro Cys His Trp Asn Met Ser Val Cys Asp His Gln
 1 5 10 15

Gly Thr

30 <210> 35

< 211> 18
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 35
 Ala Gly Met Asp Phe Cys Glu Gly Phe Trp Phe Leu Cys Ile Gly Asn
 1 5 10 15
 Ala Thr

10 <210> 36
 < 211> 18
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 36
 Ala Gly Leu Leu Gly Cys Trp Asp Met Pro Met Glu Cys Thr Gly Glu
 1 5 10 15
 Gly Thr

<210> 37
 < 211> 18
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente.

<400> 37
 Ala Gly Lys Tyr Met Cys Glu Gly Phe Glu Trp Phe Cys Glu Met Trp
 1 5 10 15
 Gly Thr

25 <210> 38
 < 211> 18
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 38
 Ala Gly Lys Thr Val Cys Gln Lys Trp Glu Ser Val Cys Ser Gly Met
 1 5 10 15
 Gly Thr

<210> 39
 < 211> 18
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 39
 Ala Gly Lys Gln Trp Cys Val Val Trp Glu Glu Thr Cys Asp Gln Leu
 1 5 10 15
 Gly Thr

10 <210> 40
 < 211> 18
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 40
 Ala Gly Ile Trp Phe Cys Asn Asn Glu Glu Lys Ser Cys Trp Ala Tyr
 1 5 10 15
 Gly Thr

20 <210> 41
 < 211> 18
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 41
 Ala Gly His Thr Ile Cys Gln His Lys Ala Leu Gly Cys Pro Ala Asn
 1 5 10 15
 Gly Thr

25 <210> 42
 < 211> 18
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 42

Ala Gly His Phe Glu Cys Pro Lys His Gln Tyr Met Cys Asp Met Pro
 1 5 10 15

Gly Thr

<210> 43

< 211> 18

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 43

Ala Gly Gly Asn Trp Cys Ser Phe Tyr Glu Glu Leu Cys Glu Trp Leu
 1 5 10 15

Gly Thr

10 <210> 44

< 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 44

Ala Gly Gly His Trp Cys Leu Glu Leu Lys His Leu Cys Pro Pro Tyr
 1 5 10 15

Gly Thr

<210> 45

< 211> 18

20 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 45

Ala Gly Phe Trp Asp Cys Gly Trp Met Met Gln Asp Cys His Met His
 1 5 10 15

25 Gly Thr

<210> 46

< 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 46

Ala Asp Ala Trp Met Cys Glu Tyr Phe Gln Trp Asn Cys Gly Asp Lys
 1 5 10 15

Gly Thr

<210> 47

< 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 47

Gly Asp Gly Phe Leu Cys Arg Trp Glu Asn Gly Trp Cys Glu Phe Trp
 1 5 10 15

Asp Pro

<210> 48

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 48

Ala Gly Ser Ile Gln Cys Lys Gly Pro Pro Trp Phe Ser Cys Ala Met
 1 5 10 15

Tyr Gly Thr

<210> 49

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 49

Ala Gly Tyr Tyr Gly Cys Lys Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Gln Trp
 1 5 10 15

Met Gly Thr

<210> 50

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 50

Ala Gly Gln Phe Lys Cys Ala Gly Pro Pro Ser Phe Ala Cys Trp Met
 1 5 10 15

Thr Gly Thr

5 <210> 51

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 51

Ala Gly Trp Phe Gln Cys Lys Gly Pro Pro Ser Phe Glu Cys Glu Arg
 1 5 10 15

His Gly Thr

<210> 52

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 52

Ala Gly Trp Thr His Cys Ile Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Ile Pro
 1 5 10 15

Met Gly Thr

20

<210> 53

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 53

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

Phe Gly Thr

25

<210> 54

< 211> 19

< 212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 54

Ala Gly Asn Tyr Phe Cys Ala Gly Ser Pro Ser Phe Ser Cys Tyr Phe
 1 5 10 15

5 Met Gly Thr

<210> 55

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 55

Ala Gly Ser Trp His Cys Ala Gly Pro Pro Ser Phe Glu Cys Trp Glu
 1 5 10 15

Phe Gly Thr

15 <210> 56

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20 <400> 56

Ala Gly Trp Ile Ser Cys Ala Gly Pro Pro Thr Phe Ala Cys Trp Pro
 1 5 10 15

Gly Gly Thr

<210> 57

< 211> 19

< 212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 57

Ala Gly Phe Val Asn Cys Lys Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Ile Leu
 1 5 10 15

Thr Gly Thr

30 <210> 58

< 211> 19
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 58
 Ala Gly Asp Trp Ile Cys His Gly Pro Pro Met Phe Glu Cys Glu Trp
 1 5 10 15
 Val Gly Thr

10 <210> 59
 < 211> 19
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 59
 Ala Gly Tyr Thr Ser Cys Val Gly Pro Pro Ser Phe Glu Cys Thr Pro
 1 5 10 15
 Tyr Gly Thr

<210> 60
 < 211> 19
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 60
 Ala Gly Tyr Phe Glu Cys Lys Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu
 1 5 10 15
 Ser Gly Thr

25 <210> 61
 < 211> 19
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 61
 Ala Gly His Ala Trp Cys Ser Gly Pro Pro Arg Phe Glu Cys Trp Pro
 1 5 10 15
 Pro Gly Thr

<210> 62
 < 211> 19
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 62
 Ala Gly His Tyr Trp Cys Ala Gly Pro Pro Thr Phe Ile Cys Met Gly
 1 5 10 15
 Pro Gly Thr

10 <210> 63
 < 211> 19
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 63
 Ala Gly Glu Thr Thr Cys Leu Gly Trp Pro Thr Phe Val Cys Val Asp
 1 5 10 15
 Tyr Gly Thr

20 <210> 64
 < 211> 19
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25 <400> 64
 Ala Gly His Gly Thr Cys Arg Gly Trp Pro Thr Phe Glu Cys Ile Tyr
 1 5 10 15
 Phe Gly Thr

30 <210> 65
 < 211> 19
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 65

Ala Gly Asp Trp His Cys Gln Gly Pro Pro Ala Phe Met Cys Trp Met
 1 5 10 15

Ile Gly Thr

<210> 66

< 211> 19

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 66

Ala Gly Leu Pro Lys Cys Ser Gly Pro Pro Trp Phe Ser Cys Tyr Tyr
 1 5 10 15

Gly Gly Thr

10 <210> 67

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 67

Ala Gly Gly Trp Glu Cys Thr Gly Pro Pro Trp Phe Gln Cys Gly Tyr
 1 5 10 15

Tyr Gly Thr

<210> 68

< 211> 19

20 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 68

Ala Gly Asp Ile Val Cys Thr Gly His Pro Tyr Phe Glu Cys Trp Ser
 1 5 10 15

25 Trp Gly Thr

<210> 69

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 69

Ala Gly Thr Trp His Cys Ala Gly Pro Pro Trp Phe Thr Cys Tyr Met
 1 5 10 15

Asp Gly Thr

<210> 70

< 211> 19

5 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 70

Ala Gly Ser Trp Glu Cys Thr Gly Pro Pro Ser Phe His Cys Gln Trp
 1 5 10 15

10 Tyr Gly Thr

<210> 71

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 71

Ala Gly His Trp Ile Cys Val Gly Pro Pro Thr Phe Ser Cys Gln Trp
 1 5 10 15

His Gly Thr

<210> 72

20 < 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25 <400> 72

Ala Gly Glu Trp Trp Cys His Gly Pro Pro Glu Phe Leu Cys Tyr Trp
 1 5 10 15

Thr Gly Thr

<210> 73

30 < 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 73

Ala Gly Glu Thr Val Cys Tyr Trp Leu Asn Gly Trp Phe Cys Val Asp
 1 5 10 15

Asp Gly Thr

<210> 74

5 < 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10 <400> 74

Ala Gly Ser Ile Gln Cys Val Gly Pro Pro Ser Phe Glu Cys Thr Pro
 1 5 10 15

Tyr Gly Thr

<210> 75

15 < 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 75

Ala Gly Tyr Ser Val Cys Lys Gly Tyr Pro Ser Phe Glu Cys Ala Phe
 1 5 10 15

Phe Gly Thr

20 <210> 76

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 76

Ala Gly Val Asn Ser Cys Leu Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Gln
 1 5 10 15

Met Gly Thr

<210> 77

30 < 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 77

Ala Gly Tyr Trp His Cys Lys Gly Pro Pro His Phe Ala Cys Glu Phe
 1 5 10 15

His Gly Thr

5 <210> 78

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 78

Ala Gly Asn Trp Ile Cys Thr Gly Pro Pro Ser Phe Gly Cys Trp Tyr
 1 5 10 15

His Gly Thr

15 <210> 79

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 79

Ala Gly Tyr Trp Ser Cys Ala Gly Pro Pro Met Phe Met Cys Thr Trp
 1 5 10 15

20 Gln Gly Thr

<210> 80

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 80

Ala Gly Tyr Trp Asp Cys Lys Gly Pro Pro His Phe Phe Cys Glu Trp
 1 5 10 15

His Gly Thr

30 <210> 81

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 81

5 Ala Gly Tyr Phe His Cys Ser Gly Ser Pro Trp Phe Gln Cys Asp Tyr
 1 5 10 15
 Tyr Gly Thr

<210> 82

< 211> 19

10 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 82

15 Ala Gly Trp Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Asn Phe Trp Asn Cys Lys Trp
 1 5 10 15
 Ile Gly Thr

<210> 83

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 83

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

<210> 84

25 < 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 84

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

<210> 85
 < 211> 19
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 85
 Ala Gly Ser Tyr Trp Cys Ser Gly Pro Pro Thr Phe Met Cys Arg Tyr
 1 5 10 15
 Glu Gly Thr

10 <210> 86
 < 211> 19
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 86
 Ala Gly Ser Thr Asp Cys Arg Gly His Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gly
 1 5 10 15
 Trp Gly Thr

20 <210> 87
 < 211> 19
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 87
 Ala Gly Ser Ser Pro Cys Lys Gly Trp Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Phe
 1 5 10 15
 Tyr Gly Thr

25 <210> 88
 < 211> 19
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 88

Ala Gly Ser Ile Ala Cys Thr Gly Trp Pro Tyr Phe Ser Cys Ile Asp
 1 5 10 15

Leu Gly Thr

<210> 89

< 211> 19

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 89

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

Ile Gly Thr

10 <210> 90

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 90

Ala Gly Pro Trp Lys Cys Thr Gly Pro Pro Thr Phe Ser Cys Ile Gln
 1 5 10 15

Phe Gly Thr

<210> 91

< 211> 19

20 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 91

Ala Gly Asn Tyr Trp Cys Ser Gly Pro Pro Ser Phe Ile Cys His Ala
 1 5 10 15

25 Val Gly Thr

<210> 92

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 92

Ala Gly Met Thr Leu Cys Ala Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Glu
 1 5 10 15

Val Gly Thr

<210> 93

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 93

Ala Gly Glu Thr Lys Cys Ser Gly Pro Pro Tyr Phe Tyr Cys Trp Met
 1 5 10 15

Glu Gly Thr

<210> 94

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 94

Ala Gly Glu Thr Phe Cys Val Gly Asn Pro Ser Phe Glu Cys Trp Ser
 1 5 10 15

Trp Gly Thr

<210> 95

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 95

Ala Gly Glu Thr Phe Cys Ser Gly Trp Pro Thr Phe Glu Cys Met Gln
 1 5 10 15

Trp Gly Thr

<210> 96

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 96

Ala Gly Glu Ile Phe Cys Val Gly Pro Pro Thr Phe Thr Cys Met Trp
 1 5 10 15

Thr Gly Thr

<210> 97

5 < 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10

<400> 97

Ala Gly Asp Phe Ile Cys Gln Gly Pro Pro Ser Phe Val Cys Thr Asn
 1 5 10 15

Ile Gly Thr

<210> 98

15 < 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 98

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

Tyr Gly Thr

20

<210> 99

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 99

Ala Gly Trp Gly Trp Cys Ser Gly Pro Pro Met Phe Met Cys Thr Glu
 1 5 10 15

Tyr Gly Thr

<210> 100

30 < 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 100

Gly Ser Glu Phe Glu Cys Thr Gly Trp Pro Glu Phe Arg Cys Tyr Glu
 1 5 10 15

Tyr Ala Pro

5 <210> 101

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 101

Gly Ser Ile Leu Tyr Cys Ile Asn Arg Asn Asp Pro Gln Cys Pro Tyr
 1 5 10 15

Thr Ala Pro

15 <210> 102

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 102

20 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asp Leu Ile Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Ile Cys Thr Leu Tyr His Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 103

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 103

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gln Ala Val Arg Ser Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

30 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Tyr Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 104

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

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 104
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gly Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 105
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 105
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Ala Ser Arg Trp His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Arg Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 106
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25 <400> 106
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Thr Phe His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Pro Lys Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 107
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 107

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Leu Trp Cys Met Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Trp Phe Cys Cys Val Ile Tyr Gly Thr Gln Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 108

< 211> 30

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 108

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Leu His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Asn Tyr Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 109

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 109

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Gly Arg Val His Cys Pro Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Trp Phe Arg Cys Ala Arg Asn Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 110

< 211> 30

20 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 110

25 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ala Ala Gly Arg Ile Leu Cys Thr Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Trp Phe Ser Cys Ala Met Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 111

< 211> 30

30 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 111

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Ala Asp Trp Leu Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

5 <210> 112

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 112

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gln Val Gly Arg Trp Gln Cys Asp Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Ala Cys Arg Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15 <210> 113

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 113

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Thr Lys Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 114

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 114

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

30

<210> 115
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 115
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Asn His Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Gly Phe Arg Cys Ala Met Thr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 116
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 116
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Thr Asp Phe Val Tyr Cys Arg Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 117
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 117
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ser Ser Gly Ser Arg His Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gly Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 118
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 118

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Arg Cys Ser Gly Pro

1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Glu Thr Ser Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 119
< 211> 30
< 212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 119

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Ile Arg Ser Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 120
< 211> 30
< 212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 120

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Asn Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

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

<210> 121
< 211> 30
< 212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 121

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Gln Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 122
< 211> 30
< 212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 122

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

5 <210> 123

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 123

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Val Ser Cys Leu Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Val Pro Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15 <210> 124

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 124

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Gly Ser Trp Arg Cys Ala Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 125

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 125

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Pro Val Thr Trp Gln Cys Thr Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Leu Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

30 <210> 126

< 211> 30

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5 <400> 126
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Val Ser Thr His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Ile Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 127
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 127
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Ala Glu Ser Trp Tyr Cys Val Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15 <210> 128
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 128
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gln Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 129
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 129

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Gly His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Lys Cys Trp Trp Tyr Asp Met Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 130

< 211> 30

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 130

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Gln Asp Ser Trp Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 131

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 131

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Thr Gln Val Gln Cys Ala Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ser Phe Ala Cys Trp Met Thr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 132

< 211> 30

20 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 132

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Val Glu Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 133

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 133

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Phe His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu Tyr Trp Thr Asp Pro Thr Glu
20 25 30

5 <210> 134

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 134

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gln Phe Gly Cys Lys Gly Pro
1 5 10 15

Pro Pro Phe Glu Cys Lys Leu Met Gly Arg Val Pro Thr Glu
20 25 30

15 <210> 135

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 135

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Thr Val Thr Trp His Cys Asn Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

20 <210> 136

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 136

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Asp Arg Trp His Cys Asp Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 137
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 137
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Ile Gln Cys Val Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Trp Phe Ser Cys Arg Met Tyr Val Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 138
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 138
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Ser Gly Ser Trp Gln Cys Val Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 139
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 139
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asn Gly Ser Trp His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 140
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 140

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ile Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Met Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 141

< 211> 30

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 141

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Asp Gly Gly Trp His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Met Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 142

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 142

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Gly Thr Trp Asn Cys Thr Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 143

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 143

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Trp Asp Gly Lys Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 144

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 144

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Arg Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Tyr Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

5 <210> 145

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 145

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

15 <210> 146

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 146

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

20 <210> 147

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 147

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

<210> 148

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

<220>
 5 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 148
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Val Ile Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Arg Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 149
 < 211> 30
 10 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 149
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Val Gly Ser Trp His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 15 20 25 30

<210> 150
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 150
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Leu Ala Ser Thr Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 151
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 151

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Trp Tyr Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Asp Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 152

< 211> 30

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 152

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Trp Phe Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Val Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 153

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 153

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Ala Thr Trp Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gly Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 154

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 154

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asp Tyr Val Cys Val Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Leu Met Asp Ala Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 155

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 155

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ser Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

5

<210> 156

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10

<400> 156

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Ser Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Arg Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15

<210> 157

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 157

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Tyr Ala Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20

<210> 158

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 158

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Leu Ala Gly Asn Trp Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 159

< 211> 30

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5 <400> 159
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gln Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 160
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 160
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Glu Cys His Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15 <210> 161
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 161
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Arg Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Ala Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 162
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 162

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Asn Cys Ala Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 163

< 211> 30

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 163

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Phe Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gln Tyr Val Pro Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 164

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 164

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Met Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gln Tyr Phe Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 165

< 211> 30

20 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 165

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Leu His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Trp Glu Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 166

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 166

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

5 <210> 167

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 167

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Ser Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15 <210> 168

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 168

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Arg Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 169

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 169

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gln Ala Val Ser Ser Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

30 <210> 170

< 211> 30

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5 <400> 170
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Ser Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Ala Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 171
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 171
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Val Ala Lys Val His Cys Ala Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Thr Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15 <210> 172
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 172
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Pro Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Val Cys Trp Trp Trp Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 173
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 173

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp His Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 174

< 211> 30

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 174

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Gln Cys Thr Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gly Tyr Val Glu Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 175

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 175

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Gln Cys Gly Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Tyr Thr Gly Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 176

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 176

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Thr Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu Tyr Glu Thr Tyr Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 177

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 177

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ala Ala Trp Ser Gly Ser Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Ser Phe Glu Cys Trp Asn Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

5 <210> 178

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 178

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Gln Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Ala Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

15 <210> 179

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 179

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Leu His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Glu Val Met Glu Pro Thr Glu
20 25 30

20 <210> 180

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 180

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Val Ala Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Asp Glu Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 181

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

<220>
 5 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 181
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asn Trp Glu Cys Gln Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 182
 < 211> 30
 10 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 182
 15 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Leu Ala Ser Asn Gly Tyr Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp His Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 183
 < 211> 30
 20 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 183
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Phe His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 25 Pro Thr Phe Glu Cys Ile Trp Tyr Gly Ser Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 184
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 184

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Ala Cys Trp Trp Asp Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 185
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 185
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gln Gly Asp Asn Trp Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10

<210> 186
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 186
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Arg Tyr Asp Tyr Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

20

<210> 187
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 187
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Tyr Ser Trp Glu Cys Thr Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Met Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

30

<210> 188
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 188

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Val Val Asp Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Gln Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

5 <210> 189

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 189

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Ser Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15 <210> 190

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 190

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ala Ser Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ile Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu

20
20

25

30

<210> 191

< 211> 30

25 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 191

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ala Trp Tyr Cys Met Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Arg Gly Pro Thr Glu
 20 25 30

30

<210> 192
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 192
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Leu His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 193
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 193
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Gly Gly Ser Trp Asp Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 194
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25 <400> 194
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ala Trp Ser Cys Leu Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu

20 25 30

30 <210> 195
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 195

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

<210> 196

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 196

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ala Gly Arg Ser Trp Glu Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Val Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 197

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 197

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

<210> 198

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 198

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Gln Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu

20

25

30

<210> 199

< 211> 30

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5 <400> 199
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Val Gly Asn Tyr Lys Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 200
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10 <400> 200
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Val Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gly Tyr Val Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15 <210> 201
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 201
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Phe Val Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Trp Phe Gly Gln Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 202
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 202
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Pro Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 203

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 203

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 204

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 204

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Phe Tyr Val Lys Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 205

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 205

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Asp Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 206

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 206

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Pro Ala Gly Trp Glu Cys Arg Gly Pro
 1 5 10 15

5

Pro Ser Phe Glu Cys Leu Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 207

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 207

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Gly Pro Trp Asn Cys Thr Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15

<210> 208

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20

<400> 208

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Arg Gly Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu Trp Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 209

< 211> 30

< 212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 209

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gln Tyr Gly Met Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

30

<210> 210

< 211> 30

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5 <400> 210
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Phe Trp Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 211
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 211
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 212
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 212
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Leu Cys Thr Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 213
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 213

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Pro Ser His Trp His Cys Val Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Ala Cys Trp Trp Tyr Val Thr Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 214

< 211> 30

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 214

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

10

Pro Met Phe Glu Cys Tyr Leu Phe Val Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 215

< 211> 30

< 212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 215

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Val Asn Trp His Cys Leu Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ser Phe Glu Cys Trp Gln Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20

<210> 216

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 216

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

30

<210> 217

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 217

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Phe Val Ser Leu Pro Thr Glu
20 25 30

5 <210> 218

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 218

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gly Ser Glu Trp Ser Cys Ile Gly Pro
1 5 10 15

Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

15 <210> 219

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 219

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Tyr Trp Asn Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp His Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

25 <210> 220

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 220

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Ser Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Pro Tyr Tyr Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

30 <210> 221

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

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 221
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Trp Pro Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 222
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 222
 <+VV> <ZZ>
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Asp Gly Arg Trp Ser Cys Ala Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Arg Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 223
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25 <400> 223
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gly Gly Ser Trp Ser Cys Gly Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 224
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 224

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Thr Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 225

< 211> 30

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 225

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Ser Ser Trp Tyr Cys Thr Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ala Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 226

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 226

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Leu Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 227

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 227

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Val Arg Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

30 <210> 228

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 228

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Leu Val Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Met Cys Arg Thr Tyr Ala Thr Asp Pro Thr Glu
20 25 30

5 <210> 229

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 229

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Glu Cys Thr Gly Pro
1 5 10 15

Pro Trp Phe Val Cys Arg Gln Tyr Ala Ile Glu Pro Thr Glu
20 25 30

15 <210> 230

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 230

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Tyr Leu Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Met Pro Thr Glu
20 25 30

20 <210> 231

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 231

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 232

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

<220>
 5 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 232
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asn Trp His Cys Leu Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 233
 < 211> 30
 10 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 233
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 234
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 234
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Gly Gly Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 235
 < 211> 30
 25 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 235

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Ala Gly Ala Val Ser Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 236

< 211> 30

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 236

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Leu Pro Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 237

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 237

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Val Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 238

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 238

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gly Val Gly Gly Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ser Phe Glu Cys Trp Leu Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 239

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 239

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gln Ala Asp Tyr Leu His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Phe Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

5 <210> 240

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 240

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gly Asp Gly Asn Trp His Cys Asn Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Arg Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

15 <210> 241

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 241

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Ser Asn Tyr His Cys Ile Gly Pro
1 5 10 15

20 Pro Thr Phe Glu Cys Phe Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 242

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 242

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

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Gln Val Thr Asp Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 243

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

<220>
 5 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 243
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 244
 < 211> 30
 10 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 244
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Gly Trp Arg Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 15 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 245
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 245
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Ile Glu Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Trp Phe Ser Cys Val Ile Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 246
 < 211> 30
 25 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 246

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gly Gly Gly Ser Trp Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 247
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 247
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Leu Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Ile Thr His Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 248
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15

<400> 248
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Arg Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 249
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 249
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Tyr Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Tyr His Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25

<210> 250
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 250

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asn Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Ala Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

5

<210> 251

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 251

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gln Gly Ser Trp His Cys Lys Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

15

<210> 252

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 252

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Ala Asn Tyr His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

20

<210> 253

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 253

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Met Phe Glu Cys Trp Trp Leu Ala Glu Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 254

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

<220>
 5 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 254
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Ala Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 255
 < 211> 30
 10 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 255
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Trp Ser Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 15 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Glu Ser Ser Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 256
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 256
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Glu Gly Leu Arg Val Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 257
 < 211> 30
 25 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 257
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Leu Cys Phe Gly Pro

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 261

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Tyr Trp His Cys Leu Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Val Lys Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

5

<210> 262

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 262

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Pro Gly Leu Leu His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15

<210> 263

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 263

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Ser Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20

<210> 264

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 264

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Leu Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Val Lys Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 265
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 265
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Ile Leu Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Trp Phe Ser Cys Asp Ile Tyr Asp Thr Gly Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 266
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 266
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ala Ala Gly Asn Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ala Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 267
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 267
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Gly Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 268
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 268

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

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

5

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 269
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Asn Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 270
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15

<400> 270
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Tyr Tyr Trp Pro Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 271
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 271
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Leu Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Met Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Trp Tyr Pro Thr Glu
 20 25 30

25

<210> 272
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 272

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Trp Tyr Cys Met Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Ala Ser Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 273

5 < 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10 <400> 273

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asn Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 274

15 < 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 274

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

20 <210> 275

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 275

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

<210> 276

30 < 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 276

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

5 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 277

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 277

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Asp Ile Trp Leu Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

15 <210> 278

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20 <400> 278

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Asp Pro Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 279

< 211> 30

< 212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 279

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Val Val Leu Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 280
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 280
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Val Gly Ser Val His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 281
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 281
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp Leu Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Glu Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 282
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 282
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Gly Trp Leu Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 283
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 283

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

<210> 284
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 284
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu Phe Val Glu Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10

<210> 285
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 285
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ala Ala Asp Ser Trp Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20

<210> 286
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 286
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Gly Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Met Tyr Val Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25

<210> 287
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 287

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Asp Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

5 <210> 288

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 288

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

15 <210> 289

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 289

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Leu Arg Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Tyr Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 290

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 290

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

30 <210> 291

< 211> 30

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5 <400> 291
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Glu Gly Val Phe Gln Cys Val Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 292
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 292
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Gly Phe Phe Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15 <210> 293
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 293
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Pro Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 294
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 294

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Arg Ala Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 295

< 211> 30

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 295

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Thr Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Tyr Tyr Ala Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 296

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 296

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Leu Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

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

<210> 297

< 211> 30

< 212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 297

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Pro Gly Val Leu His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 298

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 298

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Thr Trp Tyr Cys Leu Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Phe Trp Gln Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 299

5

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10

<400> 299

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp Gly Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Val Ala Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 300

< 211> 30

< 212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 300

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Trp His Cys Ala Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Ile Cys Trp Leu Tyr Glu Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20

<210> 301

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 301

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ser Phe Glu Cys Trp Gln Tyr Ser Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 302

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

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 302
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Val Tyr Glu Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 303
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 303
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Val Gly Pro Thr Glu
 20 25 30

15 <210> 304
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 304
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Glu Val Ser Trp Glu Cys Arg Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 305
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 305

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gly Gly Ser Trp Val Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 306

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 306

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Tyr Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Leu Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 307

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 307

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

<210> 308

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 308

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

<210> 309

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 309

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

5 <210> 310
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 310

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

15 <210> 311
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 311

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

20 <210> 312
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 312

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Ser Trp Glu Cys Phe Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 313

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

<220>
 5 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 313
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Val Ser Tyr Val Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 314
 < 211> 30
 10 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 314
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Arg Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 315
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 315
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ala Ser Val Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 316
 < 211> 30
 25 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 316

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

<210> 317
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 317
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Leu Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10

<210> 318
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 318
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gly Asp Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Leu Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20

<210> 319
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 319
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Phe Leu Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

25

<210> 320
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 320

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Ala Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

5 <210> 321
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 321

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

Pro Thr Phe Ile Cys Arg Ile Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15 <210> 322
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 322

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Gln Cys Val Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 323
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 323

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Asp Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 324
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 324
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gln Ala Asp Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Trp Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 325
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 325
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Phe Ser Trp Asp Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 326
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 326
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Val Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 327
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 327

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asn Val Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 328

< 211> 30

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 328

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Val Val Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Arg Phe Glu Cys Trp Ala Phe Val Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 329

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 329

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

20 <210> 330

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 330

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

25 <210> 331

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 331

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Val Thr Phe His Cys Ser Gly Pro

1 5 10 15

5 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 332

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 332

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ser Asp Phe Asp Trp His Cys Lys Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

15 <210> 333

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20 <400> 333

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Asp Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Val Pro Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 334

< 211> 30

< 212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 334

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Asp Gly Asn Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

30 <210> 335

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

<220>
 5 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 335
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Arg Tyr Asp Thr Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 336
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 336
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Pro Trp Ser Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 337
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 337
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Met Phe Leu Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 338
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 338

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Leu Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu Tyr Asp Val Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 339

< 211> 30

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 339

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gln Trp Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

10

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Ile Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 340

< 211> 30

< 212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 340

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Glu Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20

<210> 341

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 341

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Phe Val Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gly Tyr Val Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

30

<210> 342

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 342

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gln Asp Gly Thr Trp Phe Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

5 <210> 343

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 343

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gly Asp Ser Trp His Cys Ala Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15 <210> 344

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 344

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Ser Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 345

< 211> 30

25 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 345

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Ile Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Glu Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

30

<210> 346
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 346
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Thr Ile Val Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Trp Phe Ser Cys Glu Ile Tyr Glu Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 347
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 347
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asp Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Phe Glu Cys Trp Glu Tyr Leu Gly Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 348
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25 <400> 348
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Phe Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ser Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Val Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

30 <210> 349
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 349

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ala Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Asn Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 350

< 211> 30 .

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 350

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp Thr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Val Ser Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 351

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 351

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Glu Trp Tyr Cys Gly Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Ala Pro Thr Glu

20

25

30

20 <210> 352

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 352

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Gly Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 353

< 211> 30

< 212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 353

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Phe Ile Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

5 <210> 354

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 354

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Val Arg Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15 <210> 355

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 355

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Val Pro Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 356

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 356

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asn Trp Leu Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ala Phe Glu Cys Trp Trp Phe Val Ala Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

30 <210> 357

< 211> 30

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5 <400> 357
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 358
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 358
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asp Trp Leu Cys Ala Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Trp Gly Thr Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

15 <210> 359
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 359
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Val Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 360
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 360

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Glu Trp Ser Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Trp Asp Met Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 361
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 361
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Tyr Tyr Val Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10

<210> 362
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 362
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20

<210> 363
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 363
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Thr Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu

25

20 25 30

<210> 364
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 364

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Thr Asp Ser Trp Val Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

5 <210> 365

< 211> 20

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 365

Gly Ser Trp Arg Phe Cys Gly Gly Glu Tyr Ser Phe Gln Val Cys Gln
1 5 10 15

Asp Val Ala Pro
20

<210> 366

< 211> 20

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 366

Gly Ser His His Thr Cys Leu Asp Gly Phe Ala Gly Trp Arg Cys Thr
1 5 10 15

Glu Val Ala Pro
20

20

<210> 367

< 211> 20

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 367

Gly Ser Phe Ala Pro Cys Gly Trp Pro Ser Phe Ala Ile Asp Cys Ile
1 5 10 15

Ala Glu Ala Pro
20

<210> 368
 < 211> 20
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 368
 Gly Ser Thr Lys Val Cys His Glu Lys Trp Asn Gln Leu Phe Cys His
 1 5 10 15
 Asn Gln Ala Pro
 20

10 <210> 369
 < 211> 20
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 369
 Gly Ser Pro Glu Met Cys Met Met Phe Pro Phe Leu Tyr Pro Cys Asn
 1 5 10 15
 His His Ala Pro
 20

20 <210> 370
 < 211> 20
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 370
 Gly Ser Phe Phe Pro Cys Trp Arg Ile Asp Arg Phe Gly Tyr Cys His
 1 5 10 15
 Ala Asn Ala Pro
 20

25 <210> 371
 < 211> 21
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 371

Gly Ser Gln Gln Ile Cys Asp Arg Lys Glu Tyr Arg Phe Gln Ala Cys
 1 5 10 15

Leu Ser Asp Ala Pro
 20

<210> 372

< 211> 21

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 372

Gly Ser Thr Met Ser Cys Trp Arg Trp Gly Arg Asp Ala Tyr Ser Cys
 1 5 10 15

Asn Gln Met Ala Pro
 20

10 <210> 373

< 211> 21

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 373

Gly Ser Ser Gln Ile Cys Ala Val Tyr Leu Asp Asp Thr His Asn Cys
 1 5 10 15

Glu Arg His Ala Pro
 20

20 <210> 374

< 211> 20

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 374

Gly Ser Ser His Cys Asn Gln Met Ile Thr Pro Trp Gln Asn Cys Gly
 1 5 10 15

Met Arg Ala Pro
 20

25 <210> 375

< 211> 21

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 375

Gly Ser Ser Ala Arg Cys Asp Glu Leu Ile Asn Asp Phe His Ser Cys
 1 5 10 15

Leu Val Met Ala Pro
 20

5

<210> 376

< 211> 21

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10

<400> 376

Gly Ser Arg Phe His Cys Trp Gln Gly Asp Leu Met Gln Thr Tyr Cys
 1 5 10 15

Met Pro Met Ala Pro
 20

15

<210> 377

< 211> 21

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 377

Gly Ser Gln Asn Asn Cys Glu Tyr Gly Ser Arg Gly Ser Ser Phe Cys
 1 5 10 15

Leu Ala Met Ala Pro
 20

20

<210> 378

< 211> 21

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 378

Gly Ser Met Asn Met Cys Asp Thr Thr Asp Glu Ile Ser Pro Thr Cys
 1 5 10 15

His Pro Ser Ala Pro
 20

<210> 379

< 211> 21

< 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5 <400> 379
 Gly Ser Met Leu Gly Cys Leu Phe Glu His Gln Asn Lys Tyr Asp Cys
 1 5 10 15
 Tyr Val Leu Ala Pro
 20

<210> 380
 < 211> 21
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 380
 Gly Ser Leu Tyr Arg Cys Leu Gly Glu Ala Ser Pro Thr Pro Pro Cys
 1 5 10 15
 Ala Tyr Glu Ala Pro
 20

15 <210> 381
 < 211> 21
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 381
 Gly Ser Gly Met Gly Cys His Gln Val Asn Ile Ser Thr Gly Asp Cys
 1 5 10 15
 Ala Glu Asp Ala Pro
 20

25 <210> 382
 < 211> 21
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 382
 Gly Ser Gly Asp Pro Cys Ser Pro Gly Pro Ser Ile Asn Gly His Cys
 1 5 10 15

Ser Val Met Ala Pro
20

<210> 383

< 211> 21

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 383

Gly Ser Phe Trp Asn Cys Thr Thr Asp Leu Gly Ala Met Ser Asp Cys
1 5 10 15

Gly Phe Phe Ala Pro
20

10 <210> 384

< 211> 21

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 384

Gly Ser Phe Thr Ala Cys Asn Lys Thr Ser Thr Thr Arg Gln Pro Cys
1 5 10 15

Asn Pro Tyr Ala Pro
20

<210> 385

< 211> 21

20 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 385

Gly Ser Glu Leu Phe Cys Phe Tyr His His Gln Gly Tyr Glu Gly Cys
1 5 10 15

25 Asp Val Leu Ala Pro
20

<210> 386

< 211> 21

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 386

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

Phe Arg Glu Ala Pro
20

<210> 387

< 211> 21

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 387

Gly Ser Ala Gly Trp Cys Tyr Thr Met Asn Tyr Val Asp Gln Leu Cys
1 5 10 15

Thr Tyr Met Ala Pro
20

<210> 388

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 388

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Met Cys Ala Cys Arg Gly Pro
1 5 10 15

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

<210> 389

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 389

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Val Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 390

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 390

Gly Asp Tyr Asp Tyr Cys Asp Phe Asp Leu Glu Thr Tyr Ile Pro Glu
 1 5 10 15

Cys His Ser Tyr Asp Pro
 20

5 <210> 391

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 391

Gly Asp Asp Phe His Cys Glu Phe Ile Asp Asp Tyr Gln Ser Glu Ile
 1 5 10 15

Cys Tyr Phe Asn Asp Pro
 20

15 <210> 392

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 392

Gly Asp Leu Val Cys Lys Phe Asp Asp Lys Phe Trp Thr Glu Thr
 1 5 10 15

Cys Glu Trp Ala Asp Pro
 20

20 <210> 393

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 393

Gly Asp Ser Tyr Asn Cys Ser Trp Asp Ser Lys Thr Phe Glu Val Thr
 1 5 10 15

Cys Leu Tyr Ala Asp Pro
 20

<210> 394

< 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 394
 Gly Asp Ala Ser Trp Cys Asp Glu Asn Ser Pro Ala Ala Trp Phe Tyr
 1 5 10 15
 Cys Glu Leu Trp Asp Pro
 20

<210> 395
 < 211> 22
 10 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 395
 Gly Asp Leu Leu Gly Cys Gly Tyr Gln Glu Lys Gly Gly Glu Tyr Lys
 1 5 10 15
 Cys Arg Phe Asn Asp Pro
 20
 15

<210> 396
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 396
 Gly Asp Pro Trp Trp Cys Phe Glu Lys Asp Ser Phe Ile Pro Phe Ala
 1 5 10 15
 Cys Trp His His Asp Pro
 20

<210> 397
 < 211> 22
 25 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 397

Gly Asp Tyr Tyr Gln Cys Gln Phe Ser Lys Asp Met Tyr Ser Glu Arg
 1 5 10 15
 Cys Trp Pro Tyr Asp Pro
 20

<210> 398
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 398
 Gly Asp Asn Arg Phe Cys Ser Trp Val Tyr Asn Val Asp Asp Trp Trp
 1 5 10 15
 Cys Val Asp Asn Asp Pro
 20

10

<210> 399
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 399
 Gly Asp Tyr Ser Glu Cys Phe Phe Glu Pro Asp Ser Phe Glu Val Lys
 1 5 10 15
 Cys Tyr Asp Arg Asp Pro
 20

20

<210> 400
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 400
 Gly Asp Tyr Arg Met Cys Gln Ile Ser Asp Met Trp Gly Asn Tyr Glu
 1 5 10 15
 Cys Ser Ser Asp Asp Pro
 20

25

<210> 401
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 401

Gly Asp Pro Asp Glu Cys Gln Leu Asn Arg Glu Thr Phe Glu Val Trp
 1 5 10 15

Cys Pro Trp His Asp Pro
 20

5 <210> 402

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 402

Gly Asp His Arg Lys Cys Glu Ile Ser Ala Lys Thr His Glu Val Thr
 1 5 10 15

Cys Tyr Asp Asn Asp Pro
 20

15 <210> 403

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 403

Gly Asp His Leu Thr Cys Glu Phe Arg Asp Asp Gly Trp Lys Glu His
 1 5 10 15

Cys Trp Trp Ser Asp Pro
 20

20 <210> 404

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 404

Gly Asp Ala Ser Met Cys Tyr Asp Gly Leu Ala Leu Arg Trp Asp Gln
 1 5 10 15

Cys Trp Pro His Asp Pro
 20

<210> 405

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

<220>
 5 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 405
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro

1		5		10		15							
Pro	Thr	Phe	Gln	Cys	Trp	Cys	Tyr	Glu	Val	Glu	Pro	Thr	Glu
			20					25					30

10 <210> 406
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 15 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 406
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro

1		5		10		15							
Pro	Thr	Phe	Glu	Cys	Trp	Cys	Tyr	Gly	Thr	Glu	Pro	Thr	Glu
			20					25					30

20 <210> 407
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 407
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gly Glu Ser Asp Cys His Cys Ser Gly Pro

1		5		10		15							
Pro	Thr	Phe	Glu	Cys	Tyr	Cys	Tyr	Gly	Thr	Glu	Pro	Thr	Glu
			20					25					30

25 <210> 408
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 408

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Gly Asn Cys Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Trp Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 409

< 211> 30

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 409

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ala Cys Arg Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Cys Tyr Asp Met Ala Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 410

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 410

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Arg Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 411

< 211> 30

20 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 411

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ser Phe Glu Cys Trp Cys Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 412

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 412

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Ser Val Ser Cys Ser Cys Gly Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

5 <210> 413

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 413

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Phe Cys Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15 <210> 414

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 414

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys Tyr Cys Gly Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ser Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 415

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 415

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Ser Asn Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 416

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

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 416
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Arg Ala Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 417
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 417
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys Asp Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 418
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 418
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Lys Cys His Cys Gly Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro ser Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Ala Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 419
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 419

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Lys Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Thr Cys Tyr His Thr Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 420

< 211> 30

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 420

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Phe Cys Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ala Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 421

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 421

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Val Ser Cys Glu Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 422

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 422

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asp Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 423

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 423

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ala Cys Asp Cys Ile Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Asp Thr Tyr Pro Thr Glu
 20 25 30

5 <210> 424

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 424

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asn Cys Leu Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Ala Cys Tyr His Ser Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

15 <210> 425

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 425

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Gln Cys Trp Cys Tyr Ser Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 426

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 426

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Ala Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 427

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

<220>
 5 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 427
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Glu Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 428
 <211> 30
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 428
 15 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Cys Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Ser Met Gly Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 429
 <211> 30
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 429
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gln Gly Gly Asn Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 430
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 430

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Cys Tyr Thr Leu Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 431

< 211> 30

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 431

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Asn Gly Ser Cys Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 432

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 432

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 433

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 433

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ser Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Val Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 434

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 434

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gly Gly Ser Cys Tyr Cys Gly Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

5 <210> 435

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 435

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Val Gln Glu Pro Thr Glu
20 25 30

15 <210> 436

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 436

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Gly Ser Cys Leu Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Gln Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

20 <210> 437

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 437

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Thr Asp Ser Cys His Cys Ile Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 438

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

<220>
 5 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 438
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Phe Cys Arg Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 439
 < 211> 30
 10 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 439
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu His Gly Ser Cys Asn Cys Tyr Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 440
 < 211> 30
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 440
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ala Leu Gly Gly Cys Leu Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 441
 < 211> 30
 25 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 441

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gly Gly Ser Cys Glu Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 442

< 211> 30

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 442

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Glu Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ala Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 443

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 443

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Thr Cys Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 444

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 444

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Arg Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 445

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 445

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Ser Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

5 <210> 446

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 446

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Ala Glu Glu Pro Thr Glu
20 25 30

15 <210> 447

< 211> 30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 447

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Phe Glu Pro Glu Pro Thr Glu
20 25 30

20 <210> 448

< 211> 28

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 448

Ser Glu Tyr Pro Thr Trp Val Ser Lys Glu Phe His Glu Cys Ala Gly
1 5 10 15

Glu Leu Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
20 25

<210> 449

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

<220>
 5 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 449
 Ala Gln Gln Ala Ser Arg Phe Thr Phe Thr Asp Gly Asp Ser Tyr Trp
 1 5 10 15
 Trp Phe Glu Asp Phe
 20

<210> 450
 < 211> 22
 10 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 450
 Ala Gln Ile Gln Gly Ile Gln Lys Thr Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Trp
 1 5 10 15
 Phe Asn Trp Phe Pro Ala
 20

<210> 451
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 451
 Ala Gln Arg Glu Val Glu Glu Pro Tyr Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ser
 1 5 10 15
 Ser Trp Arg Met His Glu
 20

<210> 452
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 452

Ala Gln Arg Pro Glu Ala His Tyr Lys Leu Ala Met Ser Tyr Pro Ile
 1 5 10 15

Ile Pro Arg Thr Lys Thr
 20

<210> 453

< 211> 22

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 453

Ala Gln Arg Trp Ser Ser Pro Gly Met Ser Gln Ser Phe Val Leu Glu
 1 5 10 15

Trp Lys Trp Asn Asp Asn
 20

10 <210> 454

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 454

Ala Gln Tyr Asp Thr Trp Val Phe Gln Phe Ile His Glu Val Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Leu Val Ala Met Gln
 20

<210> 455

< 211> 20

20 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 455

Ala Gln Met Tyr Gln Thr Pro Asp Gly Val Ile Gly Lys Phe Val Asp
 1 5 10 15

Trp Met Phe Asn
 20

25 <210> 456

< 211> 20

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 456

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

Asn Trp Ser Ser
 20

5 <210> 457

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 457

Ala Gln Asn Ala Val Val Pro Pro Pro Met Leu Trp Ser Ile Tyr Trp
 1 5 10 15

Asp Tyr Gly Arg Glu Gly
 20

15 <210> 458

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 458

Ala Gln Pro Tyr Tyr Glu Leu Gln Asp Ala Asp Met Leu Leu Val Val
 1 5 10 15

Ala Leu Leu Ser Thr Gly
 20

20 <210> 459

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 459

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

Thr Gly Val His Lys Phe
 20

<210> 460

< 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 460
 Ala Gln Phe Pro Leu Glu Phe Asp Val Pro Asn Phe Ser Tyr His Trp
 1 5 10 15
 Leu Val Ser Phe Asn Pro
 20

<210> 461
 < 211> 22
 10 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 461
 Ala Gln Asp Leu Lys Pro Trp Thr Ala Gly Trp Glu Pro Pro Trp Leu
 1 5 10 15
 Trp Thr Asp Arg Gly Pro
 20
 15

<210> 462
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 462
 Ala Gln His Gln Tyr Gly Gln Met Met Val Leu His Ile Gln Tyr Asp
 1 5 10 15
 Met Gly Glu Phe Ile Pro
 20

<210> 463
 < 211> 22
 25 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 463

Ala Gln Ser Pro Tyr Ile Phe Pro Ile Asp Asp Ser Gly Arg Gln Ile
 1 5 10 15
 Phe Val Ile Gln Trp Gly
 20

<210> 464

< 211> 22

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 464

Ala Gln Val Pro Asp Trp Leu Ser Ala Val Val Ile Glu Lys Leu Ile
 1 5 10 15
 Glu Tyr Gly Met Met Val
 20

10 <210> 465

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 465

Ala Gln Phe Asp Arg Tyr Trp His Phe Ala Trp Met Asp Val Ser Phe
 1 5 10 15
 Ser Ser Gly Gln Ser Gly
 20

<210> 466

< 211> 22

20 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 466

Ala Gln Lys Glu Thr Trp Glu Phe Phe Asp Ile Val Tyr Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Trp Lys Phe Asn Ser Pro
 20

25 <210> 467

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 467

Ala Gln His Ser Val Gln Arg Gln Met Asp Val Trp Met Pro Val Gln
 1 5 10 15

Phe Met Ala Gly Phe Thr
 20

5 <210> 468

< 211> 21

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 468

Ala Gln Glu Trp Gln Thr Trp Thr Trp Asn Met Ile Glu Val Ile Ser
 1 5 10 15

Glu Asn Lys Thr Pro
 20

15 <210> 469

< 211> 20

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 469

Ala Gln Gly Phe Glu Leu Trp Val Asp His Thr Arg Asn Phe Phe Ile
 1 5 10 15

Ala Ile Ser Pro
 20

20 <210> 470

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 470

Ala Gln Ala Tyr Glu Trp Trp Ala Asp Glu Ser Ile Phe Asn His Gly
 1 5 10 15

Tyr Tyr Trp Gly His Gln
 20

<210> 471

< 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5

<400> 471
 Ala Gln Asp Pro Gly Phe Ser Lys His Ser Met Gly His Gly Tyr Pro
 1 5 10 15
 Ser Lys Met Asn Trp Gly
 20

<210> 472
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 472
 Ala Gln Glu Trp Glu Arg Glu Tyr Phe Val Asp Gly Phe Trp Gly Ser
 1 5 10 15
 Trp Phe Gly Ile Pro His
 20

15

<210> 473
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20

<400> 473
 Ala Gln Met Gly His His Trp Asp Val Gln Trp Asp Tyr Lys Leu Phe
 1 5 10 15
 His Val Ala Arg Gly Asp
 20

<210> 474
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 474
 Ala Gln Glu Leu Phe Gln Ile Leu Glu Lys Gln Met Trp Ser Asp Phe
 1 5 10 15

30

Met Glu Trp Ala Thr Pro
20

<210> 475

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 475

Ala Gln His Trp Asp Tyr Asp Ser Gly Ser Asp Phe Trp Phe Pro Val
1 5 10 15

Phe Phe Leu Glu His His
20

<210> 476

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 476

Ala Gln His Gly Tyr Leu Ser Pro Leu Lys Gln Tyr Gln Met Ser His
1 5 10 15

Val Glu Phe Trp Thr Tyr
20

<210> 477

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 477

Ala Gln Phe Ser Gly Leu Val Met Tyr Gly Arg Thr His Glu Val Gln
1 5 10 15

Trp Thr Phe Gly Ser Met
20

<210> 478

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 478

Ala Gln Ala Glu Trp Val Ile Thr Ser Glu Glu Phe Tyr Trp Lys Met

1 5 10 15

Ala Asp Phe Gly Pro Pro
20

5

<210> 479

< 211> 19

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 479

Ala Gln Trp Pro His Asp Gly Leu Val His Trp Gly Glu Val Ile Met
1 5 10 15

Leu Arg Phe

15

<210> 480

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20

<400> 480

Ala Gln Trp Asn Gln Trp Asp Glu Phe Met Trp Phe Leu Asn Pro Pro
1 5 10 15

Pro Ile Gly Leu Met Trp
20

25

<210> 481

< 211> 21

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 481

Ala Gln Asp Asn Thr Ala Asp Gln Met Phe Asn Gly Phe His Val Leu
1 5 10 15

Ala Met Tyr Met Val
20

30

<210> 482

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

<220>
 5 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 482
 Ala Gln Ser Asp His Asp His Ala His Trp Gly Val Lys His Trp Pro
 1 5 10 15
 Phe Arg Arg Tyr Gln
 20

<210> 483
 < 211> 22
 10 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 483
 Ala Gln Leu Phe Gln Tyr Leu Trp His Asp Asp Pro Gln Gly Ala Phe
 1 5 10 15
 Phe Gln Leu Ser Met Trp
 20

<210> 484
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 484
 Ala Gln His Val Val Thr Leu Thr Leu Ile Gln Met Pro Phe Ala Phe
 1 5 10 15
 Asn Phe Glu Pro Arg Met
 20

<210> 485
 25 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 485

Ala Gln Val Gly Glu Ser Leu Asp Asp Gly Trp Thr Phe Phe Ser Asp
 1 5 10 15
 Lys Trp Phe Asp Phe Phe
 20

<210> 486
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 486
 Ala Gln Phe Met Tyr Glu Lys Glu His Tyr Val Met Ser Ile Ser Leu
 1 5 10 15
 Pro Gly Leu Trp Phe Tyr
 20

10

<210> 487
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 487
 Ala Gln His Met Asp Pro Ala Glu Trp Asp Trp Phe Ile Arg Ile Tyr
 1 5 10 15
 Ser Pro Val Val Asn Pro
 20

20

<210> 488
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 488
 Ala Gln Met Trp His Arg Val His Asp Pro Gly Tyr Thr Phe Glu Val
 1 5 10 15
 Thr Trp Leu Trp Asp Asn
 20

25

<210> 489
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 489

Ala Gln Trp Asn Trp Asp Met Gly Phe Met Trp Thr Thr Asp Ser Ala
 1 5 10 15

Gln Val Gln Pro Ser Met
 20

5 <210> 490

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 490

Ala Gln Lys Thr Trp Phe Leu Glu Ala Asp Leu Phe Gln Met Phe Gln
 1 5 10 15

Glu Val Thr Trp Gln Phe
 20

15 <210> 491

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 491

Ala Gln Trp Gly Ala Val Asp Asn Asp Trp Tyr Asp Trp Glu Met Glu
 1 5 10 15

Gln Ile Trp Met Phe Glu
 20

20 <210> 492

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 492

Ala Gln Val Glu Asp Met Ala Thr Val His Phe Lys Phe Asn Pro Ala
 1 5 10 15

Thr His Glu Val Ile Trp
 20

<210> 493
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 493
 Ala Gln Arg Asp Tyr Leu Phe Tyr Trp Asn Asp Gly Ser Tyr Gln Pro
 1 5 10 15

10 Trp Gln val Phe val Gly
 20

<210> 494
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 494
 Ala Gln Gln Trp Met Phe Gln Ile His Gln Ser Met Ala Trp Pro Tyr
 1 5 10 15

Glu Trp Ile Asp Ser Tyr
 20

20 <210> 495
 < 211> 22
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25 <400> 495
 Ala Gln Gly Ile Ala Trp Gln Leu Glu Trp Ser Tyr Met Pro Gln Ser
 1 5 10 15

Pro Pro Ser Phe Asp Arg
 20

30 <210> 496
 < 211> 21
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 496

Ala Gln Gly Gly Arg Tyr Pro Phe Tyr Asp Thr Asp Trp Phe Lys Trp
 1 5 10 15

Glu Met Tyr Val Leu
 20

<210> 497

< 211> 28

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 497

Ser Glu Glu Asp Thr Trp Leu Phe Trp Gln Ile Ile Glu Val Pro Val
 1 5 10 15

Gly Gln Val Leu Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

10 <210> 498

< 211> 28

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 498

Ser Glu Tyr Asp Thr Leu Leu Phe Gln Arg Thr Gly Glu Val Val Gly
 1 5 10 15

Lys Leu Gly Ser Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

<210> 499

< 211> 28

20 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 499

Ser Glu Tyr Asp Thr Trp Val Phe Gln Phe Met Leu Glu Val Pro Gly
 1 5 10 15

Ser Trp Met Ala Arg Leu Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

25 <210> 500

< 211> 28

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 500

Ser Glu Tyr Asp Thr Trp Ile Phe Gln Phe Tyr Arg Glu Val Pro Gly
 1 5 10 15
 Val Pro Gly Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

5 <210> 501

< 211> 28

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 501

Ser Glu Val Asp Thr Gly Val Gln Leu Leu Thr His Glu Gly Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Leu Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

15 <210> 502

< 211> 28

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 502

Ser Glu Ser Asp Thr Trp Val Phe Gln Leu Ile His Glu Val Pro Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

20 <210> 503

< 211> 28

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 503

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

<210> 504

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

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 504
 Ser Glu Tyr Asp Ser Arg Val Phe Gln Tyr Ala Pro Glu Val Ala Gly
 1 5 10 15
 Gln Val Glu Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

<210> 505
 < 211> 28
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 505
 Ser Glu Asp Glu Ser Arg Val Val Gln Phe Gln His Glu Val Ser Gly
 1 5 10 15
 Glu Leu Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

<210> 506
 < 211> 28
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 506
 Ser Glu Gln Asp Thr Phe Val Phe Met Tyr Asn Gly Glu Val Ser Gly
 1 5 10 15
 Asp Met Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

<210> 507
 < 211> 28
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 507

Ser Glu Tyr Asp Thr Trp Val Phe Gln Phe Arg Arg Gln Val Pro Gly
 1 5 10 15

Val Leu Glu Thr Met Leu Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

<210> 508

< 211> 28

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 508

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

Glu Leu Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

10 <210> 509

< 211> 28

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 509

Ser Glu Tyr Asp Thr Trp Val Phe Gln Phe Ile His Val Ala Arg Gly
 1 5 10 15

Glu Met Glu Gly Thr Leu Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

<210> 510

< 211> 28

20 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 510

Ser Glu Asp Glu Ser Arg Val Val Gln Phe Gln His Glu Val Ser Gly
 1 5 10 15

Glu Leu Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

25 <210> 511

< 211> 28

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 511
 Ser Glu Gln Asp Thr Phe Val Phe Met Tyr Asn Gly Glu Val Ser Gly
 1 5 10 15
 Asp Met Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

5 <210> 512
 < 211> 9
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 < 223> Motivo consenso

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 2, 6, 8
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido

15 <400> 512
 Cys Xaa Gly Pro Pro Xaa Phe Xaa Cys
 1 5

20 <210> 513
 < 211> 4
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Enlazador

<400> 513
 Gly Gly Gly Lys
 1

25 <210> 514
 < 211> 24
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Péptido generado sintéticamente

<400> 514
 Gly Ser Pro Glu Met Cys Met Met Phe Pro Phe Leu Tyr Pro Cys Asn
 1 5 10 15
 His His Ala Pro Gly Gly Gly Lys
 20

<210> 515
 < 211> 24
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 < 223> Péptido generado sintéticamente

<400> 515
 Gly Ser Phe Phe Pro Cys Trp Arg Ile Asp Arg Phe Gly Tyr Cys His
 1 5 10 15
 Ala Asn Ala Pro Gly Gly Gly Lys
 20

10 <210> 516
 < 211> 26
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Péptido generado sintéticamente

15 <400> 516
 Ala Gln Glu Trp Glu Arg Glu Tyr Phe Val Asp Gly Phe Trp Gly Ser
 1 5 10 15
 Trp Phe Gly Ile Pro His Gly Gly Gly Lys
 20 25

20 <210> 517
 < 211> 26
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Péptido generado sintéticamente

<400> 517
 Gly Asp Tyr Ser Glu Cys Phe Phe Glu Pro Asp Ser Phe Glu Val Lys
 1 5 10 15
 Cys Tyr Asp Arg Asp Pro Gly Gly Gly Lys
 20 25

25 <210> 518
 < 211> 142
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Construcción sintética

<220>

< 221> CDS
 < 222> (18)...(123)

<220>
 < 221> característica miscelánea
 5 < 222> 45,47, 48, 51, 52, 55, 58, 59, 67, 80, 84, 85, 91, 92, 94 95
 < 223> $n = j = 0.12a + 0.12c + 0.64g + 0.12t$

<220>
 < 221> característica miscelánea
 10 < 222> 46, 54, 61, 66, 78, 85, 97
 < 223> $n = e = 0.64a + 0.12c + 0.12g + 0.12t$

<220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 50, 53, 56, 57, 62, 68, 90, 93, 96, 98
 < 223> $n = z = 0.12a + 0.12c + 0.12g + 0.64t$

<220>
 15 < 221> característica miscelánea
 < 222> 49, 60, 69, 70, 79
 < 223> $n = q = 0.12a + 0.64c + 0.12g + 0.12t$

<400> 518
 ctcagcagtc actgtct tcc atg ggt tct gaa act cgc cct aca nnn nnn 50
 Ser Met Gly Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala 10
 1 5
 nnn nnn nnn nnn tgt nnn ggt cct cct nnn ttc nnn tgc nnn nnn nnn 98
 Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr 15 20 25
 15
 gga acg gag ccg act gaa gct agc g tgactctgac agtctctgt 142
 Gly Thr Glu Pro Thr Glu Ala Ser 30 35
 20

<210> 519
 < 211> 151
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 < 223> Construcción sintética

<220>
 < 221> CDS
 < 222> (18)...(131)

<220>
 30 < 221> característica miscelánea
 < 222> 54, 61, 66, 78, 85, 97, 102, 106
 < 223> $n = e = 0.64a + 0.12c + 0.12g + 0.12t$

< 223> $n = z = 0.12a + 0.12c + 0.12g + 0.64t$

<220>

< 221> característica miscelánea

< 222> 49, 60, 91

5 < 223> $n = q = 0.12a + 0.64c + 0.12g + 0.12t$

<400> 520

ctcagcagtc	actgtct	tcc	atg	ggt	tct	gaa	act	cgc	cct	aca	nnn	nnn	50
		Ser	Met	Gly	Ser	Glu	Thr	Arg	Pro	Thr	Glu	Ala	
		1				5					10		

nnn	nnn	nnn	nnn	tgc	nnn	ggt	cct	cct	nnn	ttc	nnn	tgt	nnn	nnn	nnn	98
Gly	Ser	Ile	Gln	Cys	Lys	Gly	Pro	Pro	Trp	Phe	Ser	Cys	Ala	Met	Tyr	
			15					20					25			

gga	acg	gag	ccg	act	gaa	gct	agc	gtgactctga				cagtctctgt	142
Gly	Thr	Glu	Pro	Thr	Glu	Ala	Ser						
		30					35						

<210> 521

< 211> 151

10 < 212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Construcción sintética

<220>

15 < 221> CDS

< 222> (18)...(131)

<220>

< 221> característica miscelánea

< 222> 54, 57, 61, 66, 67, 84, 93, 97, 102, 106

20 < 223> $n = e = 0.64a + 0.12c + 0.12g + 0.12t$

<220>

< 221> característica miscelánea

< 222> 55, 62, 68, 79, 80, 85, 90, 92, 95, 99, 100, 104, 105, 107

< 223> $n = j = 0.12a + 0.12c + 0.64g + 0.12t$

25 <220>

< 221> característica miscelánea

< 222> 56, 58, 59, 78, 86, 94, 96, 98, 101

< 223> $n = z = 0.12a + 0.12c + 0.12g + 0.64t$

<220>

30 < 221> característica miscelánea

< 222> 60, 91, 103

< 223> $n = q = 0.12a + 0.64c + 0.12g + 0.12t$

<400> 521

< 223> Xaa = Ile, Tyr, His, o Thr

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 5

5 < 223> Xaa = Ile, Leu, Met, Phe, o Ser, preferibilmente Ile

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 7

< 223> Xaa = Pro, Arg, Trp, o Glu, preferibilmente Trp o Pro

10 <220>

< 221> VARIANTE

< 222> 8

< 223> Xaa = Trp, Tyr, Glu, Pro, Leu, Thr, o Gly

<220>

15 < 221> VARIANTE

< 222> 9

< 223> Xaa = Ser, Thr, Asp, Phe, Glu, Trp, Gly, o Gln

<220>

20 < 221> VARIANTE

< 222> 10

< 223> Xaa =Phe, Trp, Asn, Gln, Glu, Arg, o Ala

<220>

25 < 221> VARIANTE

< 222> 12

< 223> Xaa =Gly, Asn, His, Arg, Met, Ile, Asp, Val, o Thr

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 13

< 223> Xaa = Ser, Lys, Phe, Met, Thr, Asp, o Leu

30 <220>

< 221> VARIANTE

< 222> 14

< 223> Xaa = Ser, Pro, Thr, Leu, Tyr, Asn, His, Gln, o Trp

<400> 525

35 Gly Ser Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Ala Pro
 1 5 10 15
 Gly Gly Lys

<210> 526

< 211> 22

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Motivo consenso

<220>

5 < 221> VARIANTE

< 222> 3

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Gly, Val, Trp, Thr, Lys, Gln

<220>

10 < 221> VARIANTE

< 222> 4

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Tyr, Leu, Phe, Thr

<220>

15 < 221> VARIANTE

< 222> 5

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Glu, Phe, Ile, Leu, Ser

<220>

20 < 221> VARIANTE

< 222> 7

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Asn, Gln

<220>

25 < 221> VARIANTE

< 222> 8

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Leu, Glu

<220>

30 < 221> VARIANTE

< 222> 9

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Ser, Tyr

<220>

35 < 221> VARIANTE

< 222> 10

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Met, Pro

<220>

40 < 221> VARIANTE

- < 222> 11
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Met, Ser, Trp
- 5 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 12
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Phe, Leu, Val
- 10 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 14
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Asp, Trp
- 15 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 15
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Phe, Met
- 20 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 16
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente Gln, Trp, Leu
- <400> 526
 Ala Gly Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Gly Thr Gly Gly Gly Lys
 20
- 25 <210> 527
 < 211> 18
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 30 <220>
 < 223> Motivo consenso
- 35 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 2
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Ser, Tyr, o Trp
- <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 3

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Thr, o Phe

<220>

< 221> VARIANTE

5

< 222> 4

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, His, o Phe

<220>

< 221> VARIANTE

10

< 222> 6

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ala, Lys, Ser, o Thr

<220>

< 221> VARIANTE

15

< 222> 8

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Pro o Trp

<220>

< 221> VARIANTE

20

< 222> 10

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr o Ser

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 12

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu o Ser

25

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 14

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Tyr, o Ile

30

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 15

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Tyr, Met, o Glu

35

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 16

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Tyr

<400> 527

Gly Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Gly Xaa Pro Xaa Phe Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Gly Thr

- 5 <210> 528
- < 211> 22
- < 212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- < 223> Motivo consenso

- 10 <220>
- < 221> VARIANTE
- < 222> 2
- < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser, Arg, Ile, Asp, o Asn

- 15 <220>
- < 221> VARIANTE
- < 222> 3
- < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Lew, Phe, Val, o Ile

- 20 <220>
- < 221> VARIANTE
- < 222> 4
- < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente His, Tyr, Leu, Gln, Asn, o Val

- 25 <220>
- < 221> VARIANTE
- < 222> 6
- < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser, Lys, o Leu

- 30 <220>
- < 221> VARIANTE
- < 222> 10
- < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr, Ser, Ala, o Trp

- 35 <220>
- < 221> VARIANTE
- < 222> 12
- < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu o Ser

- <220>
- < 221> VARIANTE
- < 222> 14

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 15

5 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Ser, o Leu

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 16

10 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Tyr o Phe

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 17

15 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asp, Gly, Val, o Glu

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 18

20 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr, Pro, Met, o Ser

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 19

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu o Gly

25 <400> 528

Gly Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Gly Pro Pro Xaa Phe Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Pro Thr Glu
 20

<210> 529

< 211> 20

< 212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Motivo consenso

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 2

35 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Asp, o Val

- 5
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 3
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ala, Asp, Gly, Ser, o Val
- 10
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 4
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Gly, Val, Asp, o Ser
- 15
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 5
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser, Asn, Arg, Thr, o Gly
- 20
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 6
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp
- 25
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 9
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser, Asn, o Lys
- 30
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 13
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr
- 35
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 15
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu
- 40
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 17
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp

- <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 18
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp o Ser
- 5 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 19
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Tyr o Phe
- <400> 529
 Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Gly Pro Pro Xaa Phe Xaa Cys
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Gly
 20
- 10 <210> 530
 < 211> 19
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 15 <220>
 < 223> Motivo consenso
- <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 2
 < 223> Xaa = Trp, His, Phe, Thr, o Pro
- 20 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 3
 < 223> Xaa = Arg, His, Ala, Lys, Glu, o Phe
- 25 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 4
 < 223> Xaa = Phe, Thr, Pro, Val, o Met
- 30 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 6
 < 223> Xaa = Phe, Leu, His, Met, o Trp
- <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 7
 < 223> Xaa = Gly, Asp, Trp, Glu, Met, o Arg
- 35 <220>

< 221> VARIANTE
 < 222> 8
 < 223> Xaa = Glu, Gly, Pro, Lys, Phe, o Ile

 <220>
 5 < 221> VARIANTE
 < 222> 9
 < 223> Xaa = Tyr, Phe, Ser, Trp, Pro, o Asp

 <220>
 10 < 221> VARIANTE
 < 222> 10
 < 223> Xaa = Ser, Ala, Phe, Asn, o Arg

 <220>
 15 < 221> VARIANTE
 < 222> 11
 < 223> Xaa = Phe, Gly, Ala, Gln, o Leu

 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 12
 < 223> Xaa = Gln, Trp, Ile, Leu, Tyr, o Gly

 20 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 13
 < 223> Xaa = Val, Arg, Asp, Phe, Pro, o Tyr

 <220>
 25 < 221> VARIANTE
 < 222> 15
 < 223> Xaa = Gln, Thr, Ile, His, o Asn

 <220>
 30 < 221> VARIANTE
 < 222> 16
 < 223> Xaa = Asp, Glu, Ala, Asn, o His

 <220>
 35 < 221> VARIANTE
 < 222> 17
 < 223> Xaa = Val, Glu, Gln, His, o Asn

 <400> 530
 Ser Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Ala Pro

 <210> 531

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

5 <220>
 < 223> Péptido generado sintéticamente

<400> 531
 Tyr Tyr Gly Cys Lys Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Gln Trp Met
 1 5 10 15

10 <210> 532
 < 211> 20
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Motivo consenso

15 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 2
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser, Phe, Gly, Met, o Gln

20 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 3
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Met, Leu, Asn, o Gln

25 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 4
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asn, Gly, His, Ile, o Arg

30 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 6
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asp, Leu, Asn, Thr, o Trp

35 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 7
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Gln, Thr, Arg, Val, o Tyr

<220>

- < 221> VARIANTE
 < 222> 8
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Gly, Glu, Leu, Met, o Thr
- 5 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 9
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ala, Asp, His, Ile, Leu, Asn, o Ser
- 10 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 10
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Gln, Arg, Ser, Thr, o Tyr
- 15 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 11
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asp, Gly, Ile, o Pro
- 20 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 12
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr, Phe, o Gln
- 25 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 13
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Gln, Phe, His, Pro, Ser, o Tyr
- 30 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 14
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asp, Phe, Asn, Pro, o Ser
- 35 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 16
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Leu, Ala, Gly, Asn, o Ser
- 40 <220>
 < 221> VARIANTE

< 222> 17

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Val, Pro, Arg, o Tyr

<220>

5 < 221> VARIANTE

< 222> 18

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Met, Asp, Glu, o Leu

<400> 532

Ser Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Pro
 20

10

<210> 533

< 211> 21

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Motivo consenso

15

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 2

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Tyr, Ala, His, Leu, o Pro

20

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 3

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Leu, Arg, Ser, Asp, o Tyr

25

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 4

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Met, o Trp

30

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 6

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Gln, Asp, Phe, o Ser

35

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 7

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Phe, Ile, Trp, o Glu

<220>

5 < 221> VARIANTE

< 222> 8

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asp, Ser, o Asn

<220>

10 < 221> VARIANTE

< 222> 9

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asp, Ser, o Leu

<220>

15 < 221> VARIANTE

< 222> 10

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asp, Lys, o Glu

<220>

20 < 221> VARIANTE

< 222> 11

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr, Phe, o Gly

<220>

25 < 221> VARIANTE

< 222> 12

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Phe, Trp, Tyr, o Gly

<220>

30 < 221> VARIANTE

< 222> 13

< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente

Glu, Ser, or Trp

<220>
 <221> VARIANT
 <222> 14
 <223> Xaa = any amino acid other than Cys, preferably
 Glu, Val, Phe, or Tyr

<220>
 <221> VARIANT
 <222> 15
 <223> Xaa = any amino acid other than Cys, preferably
 Thr, Glu, Lys, or Val

<220>
 <221> VARIANT
 <222> 17
 <223> Xaa = any amino acid other than Cys, preferably
 Trp or Glu

<220>
 <221> VARIANT
 <222> 18
 <223> Xaa = any amino acid other than Cys, preferably
 Asp, Trp, Phe, Pro, or Ser

<220>
 <221> VARIANT
 <222> 19
 <223> Xaa = any amino acid other than C, preferably Asn,
 Ile, or Ala

<400> 533

Asp Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Asp Pro
 20

<210> 534
 < 211> 20
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 < 223> Motivo a modo de ejemplo

10

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 2
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser

15

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 4
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente His, Tyr, o
 Asn

20

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 6
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser o Gly

- <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 10
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr
- 5 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 12
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu
- 10 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 14
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp
- 15 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 16
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Tyr
- 20 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 17
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Gly, Asp, Ala, Glu, o Ser
- 25 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 18
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr o Ser
- 30 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 19
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu o Asp
- 30 <400> 534
 Gly Xaa Cys Xaa Cys Xaa Gly Pro Pro Xaa Phe Xaa Cys Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Pro
 20
- 35 <210> 535
 < 211> 20
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 < 223> Motivo a modo de ejemplo

- <220>
< 221> VARIANTE
< 222> 2
< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu
- 5 <220>
< 221> VARIANTE
< 222> 3
< 223> Xaa = cualquier aminoácido other than cys preferably Ala, Ser, Glu, o Gly
- 10 <220>
< 221> VARIANTE
< 222> 4
< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Gly
- 15 <220>
< 221> VARIANTE
< 222> 5
< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser
- 20 <220>
< 221> VARIANTE
< 222> 7
< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente His
- <220>
< 221> VARIANTE
< 222> 9
< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser
- 25 <220>
< 221> VARIANTE
< 222> 13
< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr
- 30 <220>
< 221> VARIANTE
< 222> 17
< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Tyr, o Phe
- 35 <220>
< 221> VARIANTE
< 222> 19
< 223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Tyr o Phe
- <400> 535

Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Gly Pro Pro Xaa Phe Glu Cys
 1 5 10 15
 Xaa Cys Xaa Gly
 20

<210> 536
 < 211> 15
 < 212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Péptido generado sintéticamente

<400> 536
 Ala Phe Phe Cys Ser Gly Pro Pro Thr Phe Met Cys Ser Leu Tyr
 1 5 10 15

10 <210> 537
 < 211> 15
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 < 223> Péptido generado sintéticamente

<400> 537
 ser ile Gln Cys Lys Gly Pro Pro Trp Phe Ser Cys Ala Met Tyr
 1 5 10 15

20 <210> 538
 < 211> 12
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Motivo a modo de ejemplo

25 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 1
 < 223> Xaa = Phe, Leu, Ser, Trp, Tyr o Met

30 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 2
 < 223> Xaa = Ile, Tyr, His, Thr o Asn

35 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 3
 < 223> Xaa = Ile, Leu, Asp, Met, Phe o Ser

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 5
 < 223> Xaa = Arg, Asn, Glu, Pro o Trp

5

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 6
 < 223> Xaa = Glu, Gly, Leu, Pro, Thr, Trp o Tyr

10

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 7
 < 223> Xaa = Asp, Gln, Glu, Gly, Phe, Ser, Thr, o Trp

15

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 8
 < 223> Xaa = Ala, Arg, Asn, Gln, Glu, Gly, Phe o Trp

20

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 10
 < 223> Xaa = Gly, Asn, His, Arg, Met, Ile, Asp, Val, o Thr

25

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 11
 < 223> Xaa = Ser, Lys, Phe, Met, Thr, Asp o Leu

30

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 12
 < 223> Xaa = Ser, Pro, Thr, Leu, Tyr, Asn, His, Glu o Trp

<400> 538
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 539
 < 211> 14
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 < 223> Motivo a modo de ejemplo

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 1

< 223> xaa = Gly, Val, Trp, Thr, Lys o Gln

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 2

5 < 223> Xaa = Trp, Tyr, Leu, Phe o Thr

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 3

< 223> Xaa = Trp, Glu, Phe, Ile, Leu o Ser

10 <220>

< 221> VARIANTE

< 222> 5

< 223> Xaa = Asn, Gln o Glu

<220>

15 < 221> VARIANTE

< 222> 6

< 223> Xaa = Leu, Glu o Trp

<220>

20 < 221> VARIANTE

< 222> 7

< 223> Xaa = Glu, Ser o Tyr

<220>

25 < 221> VARIANTE

< 222> 8

< 223> Xaa = Glu, Met o Pro

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 9

< 223> Xaa = Met, Ser o Trp

30 <220>

< 221> VARIANTE

< 222> 10

< 223> Xaa = Leu, Phe o Val

<220>

35 < 221> VARIANTE

< 222> 12

< 223> Xaa = Asp, Glu o Trp

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 13
 < 223> Xaa = Met, Phe o Trp

5 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 14
 < 223> Xaa = Gln, Leu, o Trp

<400> 539
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

10 <210> 540
 < 211> 14
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Motivo a modo de ejemplo

15 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 1
 < 223> xaa = Glu, Ser, o Trp

20 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 2
 < 223> Xaa = Phe-Thr o Trp

25 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 3
 < 223> Xaa = His, Phe o Trp

30 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 5
 < 223> Xaa = Ala, Lys, Ser o Thr

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 7
 < 223> Xaa = Pro o Trp

35 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 9
 < 223> Xaa = Ser o Thr

- <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 11
 < 223> Xaa = Glu o Ser
- 5 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 13
 < 223> Xaa = Ile, Trp o Tyr
- 10 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 14
 < 223> xaa = Glu, Met o Tyr
- <400> 540
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Gly Xaa Pro Xaa Phe Xaa Cys Xaa Xaa
 1 5 10
- 15 <210> 541
 < 211> 18
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 < 223> Motivo a modo de ejemplo
- <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 1
 < 223> xaa = Arg, Asp, Asn, Ile o Ser
- 25 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 2
 < 223> Xaa = Leu, Ile, Phe, Trp o Val
- 30 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 3
 < 223> Xaa = Asn, Gln, His, Leu, Tyr o Val
- 35 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 5
 < 223> Xaa = Leu, Lys o Ser
- <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 9

< 223> Xaa = Ala, Ser, Thr o Trp

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 11

5

< 223> Xaa = Glu o Ser

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 14

< 223> Xaa = Leu, Ser o Trp

10

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 15

< 223> Xaa = Phe o Tyr

<220>

15

< 221> VARIANTE

< 222> 16

< 223> xaa = Asp, Glu, Gly o Val

<220>

20

< 221> VARIANTE

< 222> 17

< 223> Xaa = Met, Pro, Thr o Ser

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 18

25

< 223> Xaa = Glu o Gly

<400> 541

Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Gly Pro Pro Xaa Phe Xaa Cys Trp Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa

<210> 542

< 211> 18

30

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Motivo a modo de ejemplo

<220>

35

< 221> VARIANTE

< 222> 1

< 223> Xaa = Asp, Glu o Val

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 2
 < 223> Xaa = Ala, Asp, Gly, ser o Val

5

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 3
 < 223> Xaa = Asp, Gly, ser o Val

10

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 4
 < 223> Xaa = Arg, Asn, Gly, ser o Thr

15

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 6
 < 223> Xaa = Gln o His

20

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 8
 < 223> Xaa = Asn, Lys o Ser

25

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 17
 < 223> Xaa = Ser o Trp

30

<400> 542
 Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Xaa Cys Xaa Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Trp
 1 5 10 15

Xaa Xaa

<210> 543
 < 211> 16
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 < 223> Motivo a modo de ejemplo

<220>

- < 221> VARIANTE
 < 222> 1
 < 223> Xaa = His, Phe, Pro, Thr o Trp
- 5 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 2
 < 223> Xaa = Ala, Arg, Glu, His, Lys o Phe
- 10 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 3
 < 223> Xaa = Met, Phe, Pro, Thr o Val
- 15 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 5
 < 223> Xaa = His, Leu, Met, Phe o Trp
- <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 6
 < 223> Xaa = Arg, Asp, Glu, Gly, Met o Trp
- 20 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 7
 < 223> Xaa = Glu, Gly, Ile, Lys, Phe o Pro
- 25 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 8
 < 223> Xaa = Asp, Phe, Pro, Ser, Trp o Tyr
- 30 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 9
 < 223> Xaa = Ala, Arg, Asn, Phe o Ser
- 35 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 10
 < 223> Xaa = Ala, Gln, Gly, Leu o Phe
- <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 11
 < 223> Xaa = Gln, Gly, Ile, Leu, Trp o Tyr

- <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 12
 < 223> Xaa = Arg, Asp, Phe, Pro, Tyr o Val
- 5 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 14
 < 223> Xaa = Asn, Gln, His, Ile o Thr
- 10 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 15
 < 223> Xaa = Ala, Asn, Asp, Glu o His
- 15 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 16
 < 223> Xaa = Asn, Gln, Glu, His o Val
- <400> 543
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
- 20 <210> 544
 < 211> 17
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 < 223> Motivo a modo de ejemplo
- 25 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 1
 < 223> Xaa = Gln, Gly, Met, Phe o Ser
- 30 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 2
 < 223> Xaa = Asn, Gln, Leu o Met
- 35 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 3
 < 223> Xaa = Arg, Asn, Gly, His o Ile
- <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 5

< 223> Xaa = Asn, Asp, Leu, Thr o Trp

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 6

5 < 223> Xaa = Arg, Gln, Thr, Tyr o Val

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 7

< 223> Xaa = Glu, Gly, Leu, Met o Thr

10 <220>

< 221> VARIANTE

< 222> 8

< 223> Xaa = Ala, Asn, Asp, His, Ile, Leu, o Ser

<220>

15 < 221> VARIANTE

< 222> 9

< 223> Xaa = Arg, Gln, Ser, Thr o Tyr

<220>

20 < 221> VARIANTE

< 222> 10

< 223> Xaa = Asp, Gly, Ile o Phe

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 11

25 < 223> Xaa = Gln, Phe o Thr

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 12

< 223> Xaa = Gln, His, Phe, Pro, Ser o Tyr

30 <220>

< 221> VARIANTE

< 222> 13

< 223> Xaa = Asn, Asp, Phe, Pro o Ser

<220>

35 < 221> VARIANTE

< 222> 15

< 223> xaa = Ala, Asn, Gly, Leu o Ser

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 16
 < 223> Xaa = Arg, Pro, Ser o Val

5 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 17
 < 223> Xaa = Asp, Glu, Leu o Met

<400> 544
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
 1 5 10 15

Xaa

10 <210> 545
 < 211> 18
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Motivo a modo de ejemplo

15 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 1
 < 223> Xaa = Ala, His, Leu, Pro o Tyr

20 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 2
 < 223> Xaa = Arg, Asp, Leu, Ser o Tyr

25 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 3
 < 223> Xaa = Glu, Met o Trp

30 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 5
 < 223> Xaa = Asp, Gln, Glu, Phe o Ser

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 6
 < 223> Xaa = Glu, Ile, Phe o Trp

35 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 7
 < 223> Xaa = Asn, Asp o Ser

- <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 8
 < 223> Xaa = Asn, Asp o Leu
- 5 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 9
 < 223> Xaa = Asp, Glu o Lys
- 10 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 10
 < 223> xaa = Gly, Phe o Thr
- 15 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 11
 < 223> Xaa = Gly, Phe, Trp o Tyr
- 20 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 12
 < 223> xaa = Glu, Ser o Trp
- <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 13
 < 223> Xaa = Glu, Phe, Tyr o Val
- 25 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 14
 < 223> Xaa = Glu, Lys, Thr o Val
- 30 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 16
 < 223> xaa = Glu o Trp
- 35 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 17
 < 223> xaa = Asp, Phe, Pro, Ser o Trp
- 40 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 18
 < 223> Xaa = Ala, Asn o Ile

<400> 545

Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa

<210> 546

< 211> 18

5 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Péptido generado sintéticamente

<220>

10 < 221> VARIANTE

< 222> 3

< 223> Xaa = Asn, His o Tyr

<220>

15 < 221> VARIANTE

< 222> 5

< 223> Xaa = Gly o Ser

<220>

20 < 221> VARIANTE

< 222> 16

< 223> Xaa = Ala, Asp, Glu, Gly o Ser

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 17

< 223> Xaa = Ser o Thr

25 <220>

< 221> VARIANTE

< 222> 18

< 223> Xaa = Asp o Glu

<400> 546

Ser Cys Xaa Cys Xaa Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Xaa
 1 5 10 15

30 Xaa Xaa

<210> 547

< 211> 18

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

< 223> Péptido generado sintéticamente

- <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 2
 < 223> Xaa = Ala, Glu, Gly o Ser
- 5 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 16
 < 223> Xaa = Phe, Trp o Tyr
- 10 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 18
 < 223> Xaa = Phe o Tyr
- <400> 547
 Glu Xaa Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Xaa
 1 5 10 15
 Cys Xaa
- 15 <210> 548
 < 211> 9
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 < 223> Péptido generado sintéticamente
- <400> 548
 Cys Lys Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys
 1 5
- 25 <210> 549
 < 211> 9
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 < 223> Péptido generado sintéticamente
- 30 <400> 549
 Cys Ser Gly Pro Pro Thr Phe Met Cys
 1 5
- <210> 550
 < 211> 119
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 35 <220>
 < 223> Construcción sintética

- <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 25, 27, 30, 33-34, 38, 40-42, 46-48, 50-51, 54, 59
 < 223> $n = z = 0.12A + 0.12C + 0.12G + 0.64T$
- 5 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 26, 29, 31, 44, 49, 53, 56
 < 223> $n = e = 0.64A + 0.12C + 0.12G + 0.12T$
- 10 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 28, 35-37, 39, 45, 55, 57-58, 60, 63
 < 223> $n = j = 0.12A + 0.12C + 0.64G + 0.12T$
- 15 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 32, 43, 52, 61-62
 < 223> $n = q = 0.12A + 0.64C + 0.12G + 0.12T$
- <220>
 < 221> CDS
 < 222> (10)...(108)
- 20 <400> 550
 tca ctg tct tcc atg ggt tct gaa nnn nnn nnn nnn nnn nnn nnn nnn 51
 Ser Met Gly Ser Glu Tyr Asp Thr Trp Val Phe Gln Phe Ile
 1 5 10
- nnn nnn nnn nnn ggt gag ctg gtt gct atg cag ggt ggt agt ggt act 99
 His Glu Val Pro Gly Glu Leu Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr
 15 20 25 30
- gaa gct agc gtg act ctg ac 119
 Glu Ala Ser
- <210> 551
 < 211> 119
 < 212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
- <220>
 < 223> Construcción sintética
- <220>
 < 221> CDS
 30 < 222> (10)...(108)
- <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 25, 27, 34, 38, 46-48, 50-51, 54, 66, 71, 74
 < 223> $N = z = 0.12A + 0.12C + 0.12G + 0.64T$

- <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 26, 44, 49, 53, 68
 < 223> $n = e = 0.64A + 0.12C + 0.12G + 0.12T$
- 5 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 35-37, 39, 45, 63-65, 67, 69, 72-73, 75-76, 78
 < 223> $n = j = 0.12A + 0.12C + 0.64G + 0.12T$
- 10 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 43, 52, 61-62, 70, 77
 < 223> $n = q = 0.12A + 0.64C + 0.12G + 0.12T$
- <400> 551

tca	ctg	tct	tcc	atg	ggt	tct	gaa	nnn	gat	act	nnn	nnn	ttt	nnn	nnn	nnn	51
			Ser	Met	Gly	Ser	Glu	Tyr	Asp	Thr	Trp	Val	Phe	Gln	Phe	Ile	
			1				5					10					

nnn	gag	ggt	nnn	nnn	nnn	nnn	nnn	nnn	atg	caa	ggt	ggt	agt	ggt	act		99
His	Glu	Val	Pro	Gly	Glu	Leu	Val	Ala	Met	Gln	Gly	Gly	Ser	Gly	Thr		
15					20					25					30		

gaa	gct	agc	gtg	act	ctg	ac											119
Glu	Ala	Ser															

15 <210> 552
 < 211> 119
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 < 223> Construcción sintética

<220>
 < 221> CDS
 < 222> (10)...(108)

25 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 49, 53, 56, 68, 79,
 < 223> $n = e = 0.64A + 0.12C + 0.12G + 0.12T$

30 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 50-51, 54, 59-60, 66, 71, 74, 80, 83-84
 < 223> $n = z = 0.12A + 0.12C + 0.12G + 0.64T$

35 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 52, 61-62, 70, 77, 82
 < 223> $n = q = 0.12A + 0.64C + 0.12G + 0.12T$

<220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 55, 57-58, 63-65, 67, 69, 72-73, 75-76, 78, 81
 < 223> $n = j = 0.12A + 0.12C + 0.64G + 0.12T$

5 <400> 552
 tca ctg tct tcc atg ggt tct gaa tat gat act tgg gtt ttt caa ttt nnn 51
 Ser Met Gly Ser Glu Tyr Asp Thr Trp Val Phe Gln Phe Ile
 1 5 10

 nnn ggt ggt agt ggt act 99
 His Glu Val Pro Gly Glu Leu Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr
 15 20 25 30

 gaa gct agc gtg act ctg ac 119
 Glu Ala Ser

10 <210> 553
 < 211> 24
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Oligonucleótido generado sintéticamente

15 <400> 553
 tcactgtctt ccatgggttc tga 24

<210> 554
 < 211> 36
 < 212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Oligonucleótido generado sintéticamente

<400> 554
 tcactgtctt ccatgggttc tgaactcgc cctaca 36

25 <210> 555
 < 211> 22
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Oligonucleótido generado sintéticamente

<400> 555
 ctcagcagtc actgtcttcc at 22

<210> 556
 < 211> 44

< 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 < 223> Oligonucleótido generado sintéticamente

 5 <400> 556
 ctcagcagtc actgtcttcc atgggttctg aaactcgccc taca 44

 <210> 557
 < 211> 93
 < 212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 < 223> Construcción sintética

 <220>
 < 221> característica miscelánea
 15 < 222> 19, 21-22, 25-26, 29, 32-33, 41, 54, 58, 60, 65-66, 68-69
 < 223> $n = j = 0.12A + 0.12C + 0.64G + 0.12T$

 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 20, 28, 35, 40, 52, 59, 71
 20 < 223> $n = e = 0.64A + 0.12C + 0.12G + 0.12T$

 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 23, 34, 53
 < 223> $n = q = 0.12A + 0.64C + 0.12G + 0.12T$

 25 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 24, 27, 30-31, 36,42, 64, 67, 70, 72
 < 223> $n = z = 0.12A + 0.12C + 0.12G + 0.64T$

 <400> 557
 30 tctgaaactc gccctacann nnnnnnnnnn nnnnnntgtn nnggtcctcc tnnnttcnnn 60
 tgcnnnnnnn nnggaacgga gccgactgaa gct 93

 <210> 558
 < 211> 44
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 < 223> Construcción sintética

 <400> 558

ggaacggagc cgactgaagc tagcgtgact ctgacagtct ctgt 44

<210> 559
 < 211> 22
 < 212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 559
 cagtgactct gacagtctct gt 22

10 <210> 560
 < 211> 35
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 15 < 223> Construcción sintética

<400> 560
 ggaacggagc cgactgaagc tagcgtgact ctgac 35

<210> 561
 < 211> 23
 20 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 561
 25 actgaagcta gcgtgactct gac 23

<210> 562
 < 211> 22
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 < 223> Construcción sintética

<400> 562
 ctcagcagtc actgtcttcc at 22

<210> 563
 35 < 211> 44
 < 212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
< 223> Construcción sintética

<400> 563
5 ctcagcagtc actgtcttcc atgggttctg aaactcgccc taca 44

<210> 564
< 211> 100
< 212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
< 223> Construcción sintética

<220>
< 221> característica miscelánea
< 222> 28,35, 40, 52, 59, 71, 76, 80
15 < 223> n = e = 0.64A + 0.12C + 0.12G + 0.12T

<220>
< 221> característica miscelánea
< 222> 29, 32-33, 41, 54, 58, 60, 65-66, 68-69, 73-74, 78-79, 81
< 223> n = j = 0.12A + 0.12C + 0.64G + 0.12T

20 <220>
< 221> característica miscelánea
< 222> 30-31, 36, 42, 64, 67, 70, 72, 75
< 223> n = z = 0.12A + 0.12C + 0.12G + 0.64T

<220>
25 < 221> característica miscelánea
< 222> 34, 53, 77
< 223> n = q = 0.12A + 0.64C + 0.12G + 0.12T

<400> 564
tctgaaactc gccctacaga ggctggtnnn nnnnntgtn nnggtcctcc tnnnttcnnn 60
tgcnnnnnnn nnnnnnnnn nccgactgaa cgtcctagtg 100

30 <210> 565
< 211> 44
< 212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
35 < 223> Construcción sintética

<400> 565

ccgactgaac gtccctagtagc tagcgtgact ctgacagtct ctgt 44

<210> 566
 < 211> 22
 < 212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 566 22
 cagtgactct gacagtctct gt 22

10 <210> 567
 < 211> 35
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 15 < 223> Construcción sintética

<400> 567
 ccgactgaac gtccctagtagc tagcgtgact ctgac 35

<210> 568
 < 211> 22
 20 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 568
 25 ctagtgctag cgtgactctg ac 22

<210> 569
 < 211> 22
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 < 223> Construcción sintética

<400> 569
 ctcagcagtc actgtcttcc at 22

<210> 570
 35 < 211> 44
 < 212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
< 223> Construcción sintética

<400> 570
5 ctcagcagtc actgtcttcc atgggttctg aaactcgccc taca 44

<210> 571
< 211> 92
< 212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
< 223> Construcción sintética

<220>
< 221> característica miscelánea
< 222> 19, 21-22, 25-26, 29, 36, 42, 53-54, 59, 64, 66, 69
15 < 223> $n = j = 0.12A + 0.12C + 0.64G + 0.12T$

<220>
< 221> característica miscelánea
< 222> 20, 28, 31, 35, 40-41, 58, 67, 71
< 223> $n = e = 0.64A + 0.12C + 0.12G + 0.12T$

20 <220>
< 221> característica miscelánea
< 222> 23, 34, 65
< 223> $n = q = 0.12A + 0.64C + 0.12G + 0.12T$

<220>
25 < 221> característica miscelánea
< 222> 24, 27, 30, 32-33, 52, 60, 68, 70, 72
< 223> $n = z = 0.12A + 0.12C + 0.12G + 0.64T$

<400> 571
tctgaaactc gccctacann nnnnnnnnnn nnnnnntgcn nnggtcctcc tnnnttcnnn 60
tgtnnnnnnn nnggaacgga gccgactgaa gc 92

30 <210> 572
< 211> 44
< 212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
35 < 223> Construcción sintética

<400> 572

ggaacggagc cgactgaagc tagcgtgact ctgacagtct ctgt 44

<210> 573
 < 211> 22
 < 212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 573
 cagtgactct gacagtctct gt 22

10 <210> 574
 < 211> 22
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 15 < 223> Construcción sintética

<400> 574
 ctcagcagtc actgtcttcc at 22

<210> 575
 < 211> 44
 20 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 57S
 25 ctcagcagtc actgtcttcc atgggttctg aaactcgccc taca 44

<210> 576
 < 211> 101
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 < 223> Construcción sintética

<220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 28, 31, 35, 40-41, 58, 67, 71, 76, 80
 35 < 223> $n = e = 0.64A + 0.12C + 0.12G + 0.12T$

<220>

< 221> característica miscelánea
 < 222> 29, 36, 42, 53-54, 59, 64, 66, 69, 73-74, 78-79, 81
 < 223> $n = j = 0.12A + 0.12C + 0.64G + 0.12T$

5 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 30,32-33, 52, 60, 68, 70, 72, 75
 < 223> $n = z = 0.12A + 0.12C + 0.12G + 0.64T$

10 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 34, 65, 77
 < 223> $n = q = 0.12A + 0.64C + 0.12G + 0.12T$

<400> 576
 tctgaaactc gccctacaga ggccggtnnn nnnnnntgcn nnggtcctcc tnnnttcnnn 60
 tgtnnnnnnn nnnnnnnnnn nccgactgaa cgtcctagtg c 101

15 <210> 577
 < 211> 44
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

20 <400> 577
 ccgactgaac gtccctagtgc tagcgtgact ctgacagtct ctgt 44

25 <210> 578
 < 211> 22
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 578
 cagtgactct gacagtctct gt 22

30 <210> 579
 < 211> 22
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 579

ctcagcagtc actgtcttcc at 22

<210> 580
 < 211> 44
 < 212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 580
 ctcagcagtc actgtcttcc atgggttctg aaactcgccc taca 44

10 <210> 581
 < 211> 101
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 15 < 223> Construcción sintética

<220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 28,30-31, 33, 36, 54, 67, 71, 75
 < 223> $n = z = 0.12A + 0.12C + 0.12G + 0.64T$

20 <220>
 < 221> misc_difference
 < 222> 29, 32, 40-41, 52, 59, 65-66, 70, 76, 80
 < 223> $n = e = 0.64A + 0.12C + 0.12G + 0.12T$

25 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 34-35, 42, 58, 60, 68-69, 72-74, 78-79, 81
 < 223> $n = j = 0.12A + 0.12C + 0.64G + 0.12T$

30 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 53, 64, 77
 < 223> $n = q = 0.12A + 0.64C + 0.12G + 0.12T$

<400> 581
 tctgaaactc gccctacaga ggctggtnnn nnnnnntgcn nnggtcctcc tnnnttcnnc 60
 tgtnnnnnnn nnnnnnnnnn nccgactgaa cgtcctagtg c 101

35 <210> 582
 < 211> 44
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 582
 ccgactgaac gtcttagtgc tagcgtgact ctgacagtct ctgt 44

5 <210> 583
 < 211> 22
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 583
 cagtgactct gacagtctct gt 22

15 <210> 584
 < 211> 22
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

20 <400> 584
 ctcagcagtc actgtcttcc at 22

<210> 585
 < 211> 44
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 585
 ctcagcagtc actgtcttcc atgggttctg aaactcgccc taca 44

30 <210> 586
 < 211> 101
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

35 <220>
 < 221> característica miscelánea

< 222> 28, 48, 60, 65, 73-74, 78-79, 81
 < 223> $n = j = 0.12A + 0.12C + 0.64G + 0.12T$

<220>
 < 221> característica miscelánea
 5 < 222> 29, 33, 36, 41, 46-47, 53, 66-67, 77
 < 223> $n = q = 0.12A + 0.64C + 0.12G + 0.12T$

<220>
 < 221> característica miscelánea
 10 < 222> 30-32, 34-35, 40, 42, 54, 59, 68-70, 72, 75
 < 223> $n = z = 0.12A + 0.12C + 0.12G + 0.64T$

<220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 52, 58, 64, 71, 76, 80
 < 223> $n = e = 0.64A + 0.12C + 0.12G + 0.12T$

15 <400> 586
 tctgaaactc gccctacaga ggctggtnnn nnnnnntgtn nnggtnncc tnnnttcnnn 60
 tgcnnnnnnn nnnnnnnnn nccgactgaa cgtcctagtg c 101

<210> 587
 < 211> 44
 < 212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 587
 ccgactgaac gtcctagtgc tagcgtgact ctgacagtct ctgt 44

25 <210> 588
 < 211> 22
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 < 223> Construcción sintética

<400> 588
 cagtgactct gacagtctct gt 22

<210> 589
 < 211> 22
 35 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 589
 ctcagcagtc actgtcttcc at 22

5 <210> 590
 < 211> 44
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 590
 ctcagcagtc actgtcttcc atgggtctg aaactcgccc taca 44

15 <210> 591
 < 211> 92
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

20 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 19, 21-22, 25-26, 30, 36, 40, 48, 53, 58, 65-66,69,
 < 223> $n = j = 0.12A + 0.12C + 0.64G + 0.12T$

25 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 20, 29, 34-35, 52, 67, 70
 < 223> $n = e = 0.64A + 0.12C + 0.12G + 0.12T$

30 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 23, 28, 33, 41, 46-47, 57, 59-60, 71-72
 < 223> $n = q = 0.12A + 0.64C + 0.12G + 0.12T$

<220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 24, 27, 31-32, 42, 54-56, 64, 68
 < 223> $n = z = 0.12A + 0.12C + 0.12G + 0.64T$

35 <400> 591
 tctgaaactc gccctacann nnnnnnnnnn nnnnnntgtn nnggtnncc gnnnnnnnnn 60
 tgtnnnnnnn nnggaacgga gccgactgaa gc 92

<210> 592
 < 211> 44
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 592
 ggaacggagc cgactgaagc tagcgtgact ctgacagtct ctgt 44

10 <210> 593
 < 211> 22
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

15 <400> 593
 cagtgactct gacagtctct gt 22

<210> 594
 < 211> 24
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 < 223> Construcción sintética

<400> 594
 tcactgtctt ccatgggttc tgaa 24

25 <210> 595
 < 211> 105
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Construcción sintética

30 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 25, 27, 30, 33-34, 38, 40-42, 46-48, 50-51, 54, 59
 < 223> $n = z = 0.12A + 0.12C + 0.12G + 0.64T$

35 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 26,29, 31, 44, 49, 53, 56

< 223> n = e = 0.64A + 0.12C + 0.12G + 0.12T

<220>

< 221> característica miscelánea

< 222> 28, 35-37, 39, 45, 55, 57-58, 60, 63

5 < 223> n = j = 0.12A + 0.12C + 0.64G + 0.12T

<220>

< 221> característica miscelánea

< 222> 32, 43, 52, 61-62

< 223> n = q = 0.12A + 0.64C + 0.12G + 0.12T

10 <400> 595

tcactgtcctt ccatgggttc tgaannnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn
nnngtgagc tgggtgctat gcagggtggt agtggtactg aagct

60
105

<210> 596

< 211> 32

< 212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Construcción sintética

<400> 596

ggtgtagtg gtactgaagc tagcgtgact ct 32

20 <210> 597

< 211> 24

< 212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 < 223> Construcción sintética

<400> 597

tcactgtcctt ccatgggttc tgaa 24

<210> 598

< 211> 105

30 < 212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Construcción sintética

<220>

35 < 221> característica miscelánea

< 222> 25, 27, 34, 38, 46-48, 50-51, 54, 66, 71, 74

< 223> n = z = 0.12A + 0.12C + 0.12G + 0.64T

- <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 26,44, 49, 53, 68
 < 223> $n = e = 0.64A + 0.12C + 0.12G + 0.12T$
- 5 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 35-37, 39, 45, 63-65, 67, 69, 72-73, 75-76, 78
 < 223> $n = j = 0.12A + 0.12C + 0.64G + 0.12T$
- 10 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 43, 52, 61-62, 70, 77
 < 223> $n = q = 0.12A + 0.64C + 0.12G + 0.12T$
- <400> 598
 tcactgtctt ccatgggttc tgaannngat actnnnnnt ttnnnnnnn nnnngaggtt 60
 nnnnnnnnn nnnnnnnnat gcaaggtggt agtggtactg aagct 105
- 15 <210> 599
 < 211> 32
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 < 223> Construcción sintética
- <400> 599
 ggtgtagtg gtactgaagc tagcgtgact ct 32
- 25 <210> 600
 < 211> 24
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 < 223> Construcción sintética
- 30 <400> 600
 tcactgtctt ccatgggttc tga 24
- <210> 601
 < 211> 105
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 35 <220>
 < 223> Construcción sintética

- <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 49, 53, 56, 68, 79
 < 223> $n = e = 0.64A + 0.12C + 0.12G + 0.12T$
- 5 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 50-51, 54, 59-60, 66, 71, 74, 80, 83-84
 < 223> $n = z = 0.64A + 0.12C + 0.12G + 0.12T$
- 10 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 52, 61-62, 70, 77, 82
 < 223> $n = q = 0.12A + 0.64C + 0.12G + 0.12T$
- 15 <220>
 < 221> característica miscelánea
 < 222> 55, 57-58, 63-65, 67, 69, 72-73, 75-76, 78, 81
 < 223> $n = j = 0.12A + 0.12C + 0.64G + 0.12T$
- <400> 601
 tcactgtcctt ccattgggttc tgaatatgat acttggggttt ttcaattttn nnnnnnnnnn 60
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnggtggt agtgggtactg aagct 105
- 20 <210> 602
 < 211> 32
 < 212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 < 223> Construcción sintética
- 25 <400> 602
 ggtggtagtg gtactgaagc tagcgtgact ct 32
- <210> 603
 < 211> 585
 < 212> PRT
 30 < 213> Homo sapiens
- <400> 603

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15
 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30
 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45
 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60
 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80
 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95
 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110
 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125
 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140
 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160
 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175
 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190
 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205
 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220
 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240
 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255
 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270
 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285
 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300
 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320
 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335
 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350
 Tyr Lys Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365
 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380
 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400
 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415
 Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
 420 425 430
 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445
 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460
 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480
 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495
 Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510
 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525
 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540
 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560
 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 565 570 575
 Ala Ala Ser Arg Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

<210> 604

<211> 27

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido generado sintéticamente

5 <400> 604
 Gly Ser Phe Phe Pro Cys Trp Arg Ile Asp Arg Phe Gly Tyr Cys His
 1 5 10 15
 Ala Asn Ala Pro Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 20 25

<210> 605
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido generado sintéticamente

<400> 605
 Gly Ser Gly Gly Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Trp Ile Ile Cys Trp
 1 5 10 15
 Trp Asp Asn Cys Gly Ser Ser Ala Pro
 20 25

15 <210> 606
 <211> 637
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido generado sintéticamente

<400> 606
 Gly Ser Phe Phe Pro Cys Trp Arg Ile Asp Arg Phe Gly Tyr Cys His
 1 5 10 15
 Ala Asn Ala Pro Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ala His Lys Ser
 20 25 30
 Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala
 35 40 45
 Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu
 50 55 60
 Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
 65 70 75 80
 Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
 85 90 95

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
 100 105 110
 Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
 115 120 125
 Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
 130 135 140
 Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
 145 150 155 160
 Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
 165 170 175
 Tyr Ala Pro Glu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
 180 185 190
 Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
 195 200 205
 Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
 210 215 220
 Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
 225 230 235 240
 Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
 245 250 255
 Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
 260 265 270
 Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
 275 280 285
 Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
 290 295 300
 Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
 305 310 315 320
 Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
 325 330 335
 Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
 340 345 350
 Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
 355 360 365
 Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Lys Thr Thr Leu
 370 375 380
 Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
 385 390 395 400
 Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
 405 410 415
 Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
 420 425 430
 Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
 435 440 445
 Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
 450 455 460
 Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
 465 470 475 480
 Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
 485 490 495
 Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
 500 505 510
 Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
 515 520 525
 Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
 530 535 540
 Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
 545 550 555 560
 Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
 565 570 575
 Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
 580 585 590
 Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Arg Ala
 595 600 605
 Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Trp
 610 615 620
 Ile Ile Cys Trp Trp Asp Asn Cys Gly Ser Ser Ala Pro
 625 630 635

FB15798A_SequenceList.txt

<210> 607

< 211> 6

5

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Fragmento de fuente humana

<400> 607

Tyr Pro Glu Leu Pro Lys
1 5

<210> 608

< 211> 13

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Péptido generado sintéticamente

<400> 608

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

<210> 609

< 211> 10

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Péptido generado sintéticamente

<400> 609

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

<210> 610

< 211> 4

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia de enlazador

<400> 610

Gly ser Gly Lys
1

<210> 611

< 211> 5

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Secuencia de enlazador

<400> 611

Gly Ser Gly Ser Lys
 1 5

<210> 612 FB15798A_SequenceList.txt

< 211> 12

< 212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Una secuencia de molde

<220>

< 221> VARIANTE

10 < 222> 2-3, 5-8, 10-11

< 223> Xaa = cualquier aminoácido excepto cys

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> 1, 12

15 < 223> Xaa = cualquier aminoácido excepto cys, Glu, Ile, Lys, Met y Thr

<400> 612

Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 613

< 211> 13

20 < 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 223> Una secuencia de molde

<220>

25 < 221> VARIANTE

< 222> 1-3, 5-9, 11-13

< 223> Xaa = cualquier aminoácido excepto cys

<400> 613

Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

30 <210> 614

< 211> 14

< 212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 < 223> Una secuencia de molde

<220>

< 221> VARIANTE
 < 222> 1-3, 5-10, 12-14
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido excepto Cys

<400> 614
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

5

<210> 615
 < 211> 15
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 < 223> Una secuencia de molde FB15798A_SequenceList.txt

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 1-3, 5-11, 13-15
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido excepto Cys

15

<400> 615
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

20

<210> 616
 < 211> 16
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Una secuencia de molde

25

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 1, 2, 15, 16
 < 223> Xaa = Asp, Phe, His, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser, Trp, o Tyr

30

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 3, 14
 < 223> Xaa = Ala, Asp, Phe, Gly, His, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Val, Trp, o Tyr

35

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 5-12
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido excepto Cys

<400> 616

Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

<210> 617
 < 211> 17
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 < 223> Una secuencia de molde

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 1-3, 5-13, 15-17
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido excepto Cys

10

<400> 617
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa

<210> 618
 < 211> 18
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 < 223> Una secuencia de molde

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 1, 2, 17, 18
 < 223> Xaa = Ala, Asp, Phe, Gly, His, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser, Trp, o Tyr

20

<220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> 3, 55-14, 16
 < 223> Xaa = cualquier aminoácido excepto Cys

25

<400> 618
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa

<210> 619
 < 211> 9
 < 212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 < 223> Péptido sintético

35

<220>
< 221> VARIANTE
< 222> 1, 2, 3, 4
< 223> Xaa = cualquier aminoácido

5 <400> 619
Cys Xaa Gly Xaa Pro Xaa Phe Xaa Cys
1 5

REIVINDICACIONES

1. Un agente de contraste formador de imágenes diagnósticas que comprende un polipéptido o un polipéptido multimérico que tiene la capacidad de unirse a cMet o a un complejo que comprende cMet y HGF que comprende la secuencia de aminoácidos
- 5 Cys-X₁-Gly-X₂-Pro-X₃-Phe-X₄-Cys (SEC ID N.º: 619),
 en la que X₁, X₂, X₃ y X₄ puede ser cualquier aminoácido,
 conjugado con un marcador apropiado para la detección diagnóstica, opcionalmente mediante un enlazador,
 para su uso en la formación de imágenes diagnósticas *in vivo* que implica detectar un trastorno hiperproliferativo, angiogénesis o neovascularización.
- 10 2. El agente de contraste formador de imágenes diagnósticas para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha formación de imágenes es una formación de imágenes por resonancia magnética, formación de imágenes por ultrasonido, formación de imágenes óptica, formación de imágenes por sonoluminiscencia, formación de imágenes fotoacústicas, formación de imágenes de rayos x, o formación de imágenes por radionúclidos.
- 15 3. El agente de contraste formador de imágenes diagnósticas para su uso en una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el marcador se selecciona de una enzima, un compuesto fluorescente, un agente de contraste por ultrasonido, un liposoma y un colorante óptico.
4. El agente de contraste formador de imágenes diagnósticas para su uso en una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el marcador se selecciona de un marcador radioactivo o un átomo metálico paramagnético.
- 20 5. El agente de contraste formador de imágenes diagnósticas para el uso de la reivindicación 4, en el que el marcador detectable es un marcador radioactivo seleccionado del grupo que consiste en ¹⁸F, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁷Br, ⁷⁶Br, ^{99m}Tc, ⁵¹Cr, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁴⁷Sc, ¹⁶⁷Tm, ¹⁴¹Ce, ¹¹¹In, ¹⁶⁸Yb, ¹⁷⁵Yb, ¹⁴⁰La, ⁹⁰Y, ⁸⁸Y, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁶⁵Dy, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁹⁷Ru, ¹⁰³Ru, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ²⁰³Pb, ²¹¹Bi, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²¹⁴Bi, ¹⁰⁵Rh, ¹⁰⁹Pd, ^{117m}Sn, ¹⁴⁹Pm, ¹⁶¹Tb, ¹⁷⁷Lu, ¹⁹⁸Au y ¹⁹⁹Au.
- 25 6. El agente de contraste de formación de imágenes diagnósticas para el uso de la reivindicación 4, en el que el marcador detectable es un átomo metálico paramagnético seleccionado del grupo que consiste en Gd³⁺, Mn²⁺, Cu²⁺, Fe²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Eu³⁺, Dy³⁺, Pr³⁺, Cr³⁺, Co³⁺, Fe³⁺, Ti³⁺, Tb³⁺, Nd³⁺, Sm³⁺, Ho³⁺, Er³⁺, Pa⁴⁺, y Eu²⁺.
7. El agente de contraste formador de imágenes diagnósticas para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el polipéptido o polipéptido multimérico se incorpora en burbujas, micropartículas, microesferas, emulsiones o liposomas, por ultrasonido.
- 30 8. Un método de purificación de cMet o de un complejo de cMet y HGF de una solución que lo contiene, que comprende las etapas de
- a) poner en contacto la solución con al menos un polipéptido o un polipéptido multimérico que tiene la capacidad de unirse a cMet o a un complejo que comprende cMet y HGF que comprende la secuencia de aminoácidos Cys-X₁-Gly-X₂-Pro-X₃-Phe-X₄-Cys (SEC ID N.º: 619), en el que X₁, X₂, X₃ y X₄ puede ser cualquier aminoácido, inmovilizado sobre un sustrato sólido; y
- 35 b) separar dicho polipéptido o polipéptido multimérico de la solución.

FIG. 1A

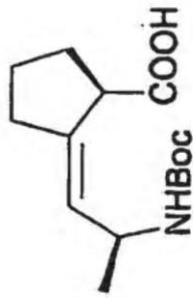


FIG. 1B

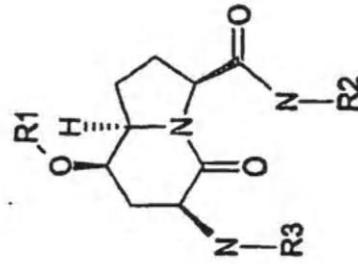


FIG. 1C

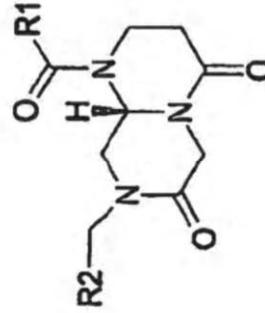


FIG. 2

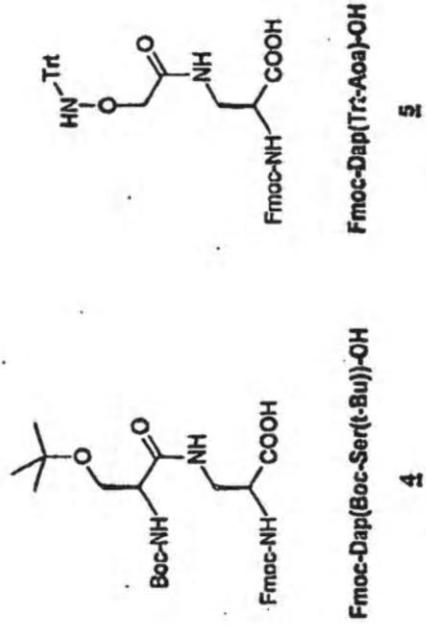


FIG. 3

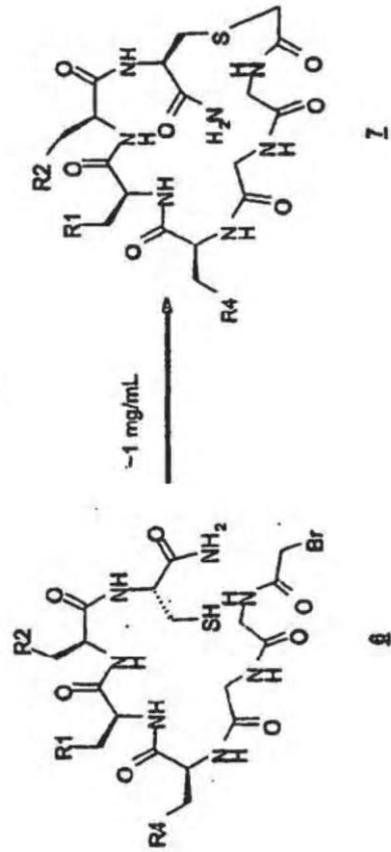


FIG. 4

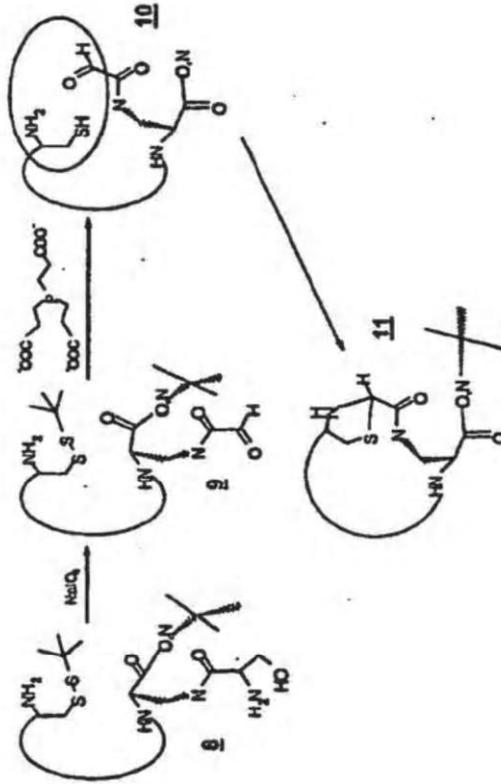


FIG. 5

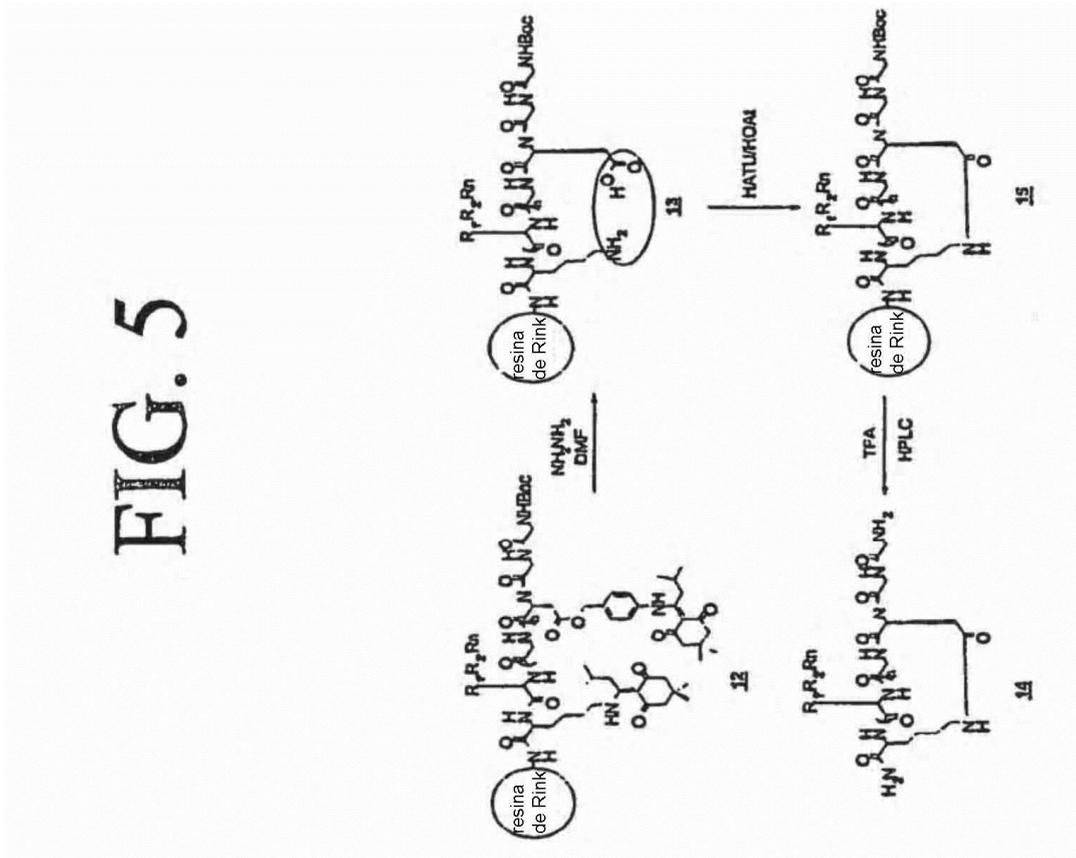


FIG. 6

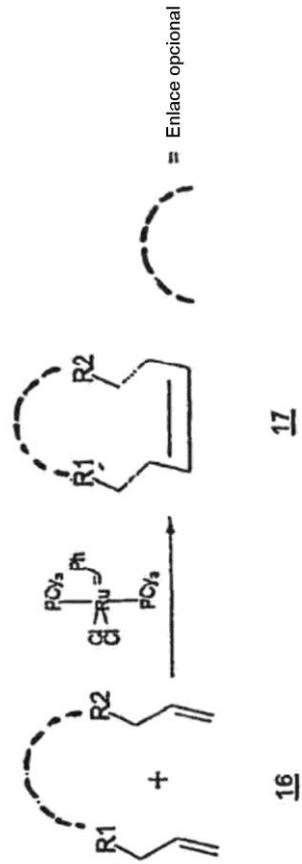


FIG. 7A

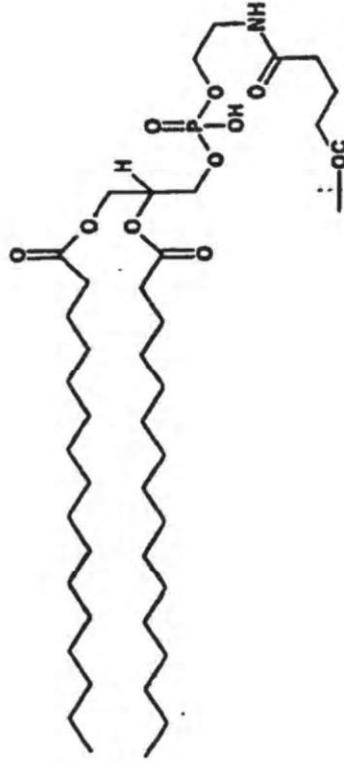


FIG. 7B

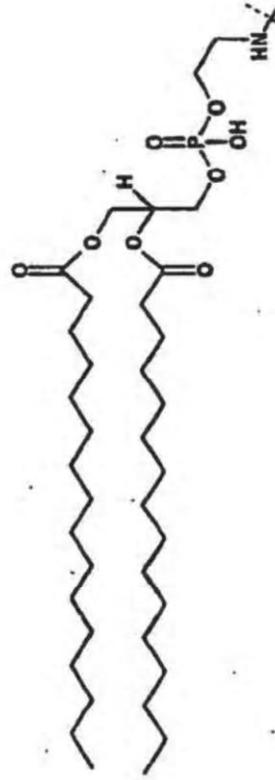


FIG. 8A

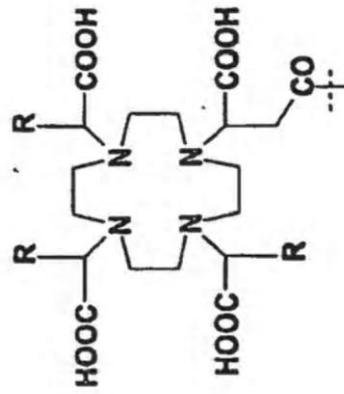


FIG. 8B

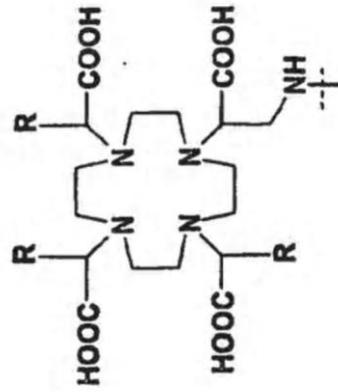


FIG. 8C

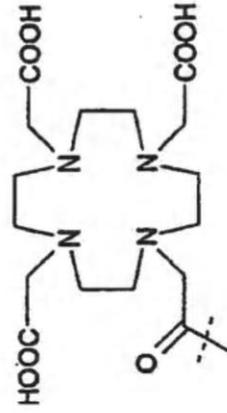


FIG. 8D

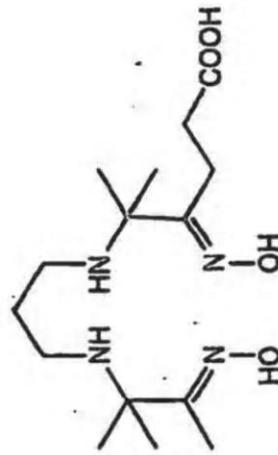
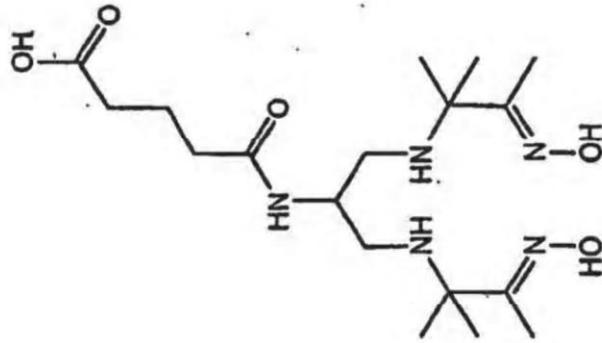


FIG. 8E

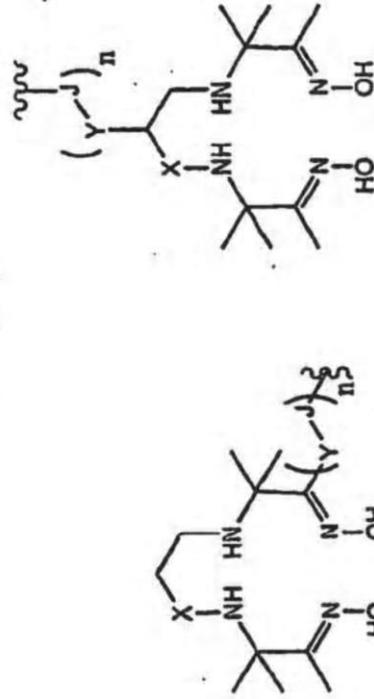


FIG. 8F

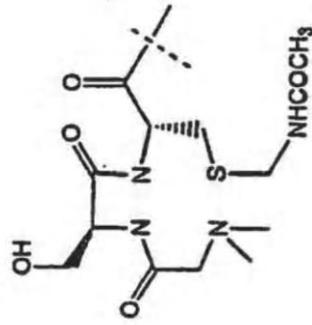


FIG. 9

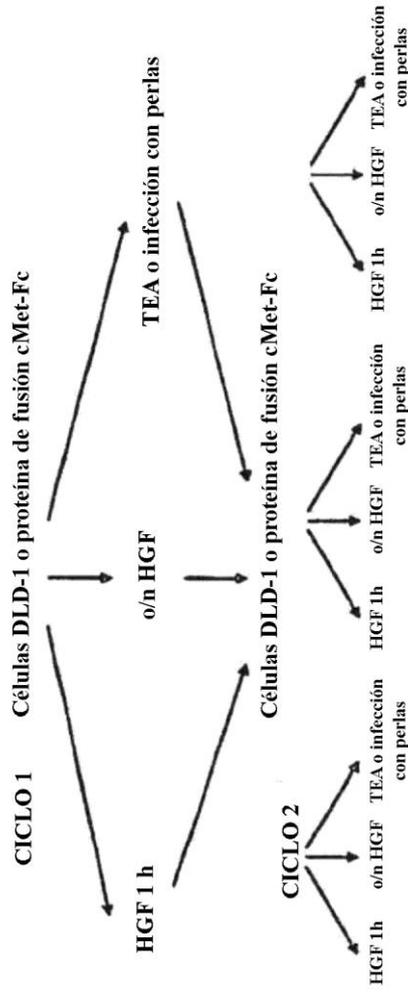
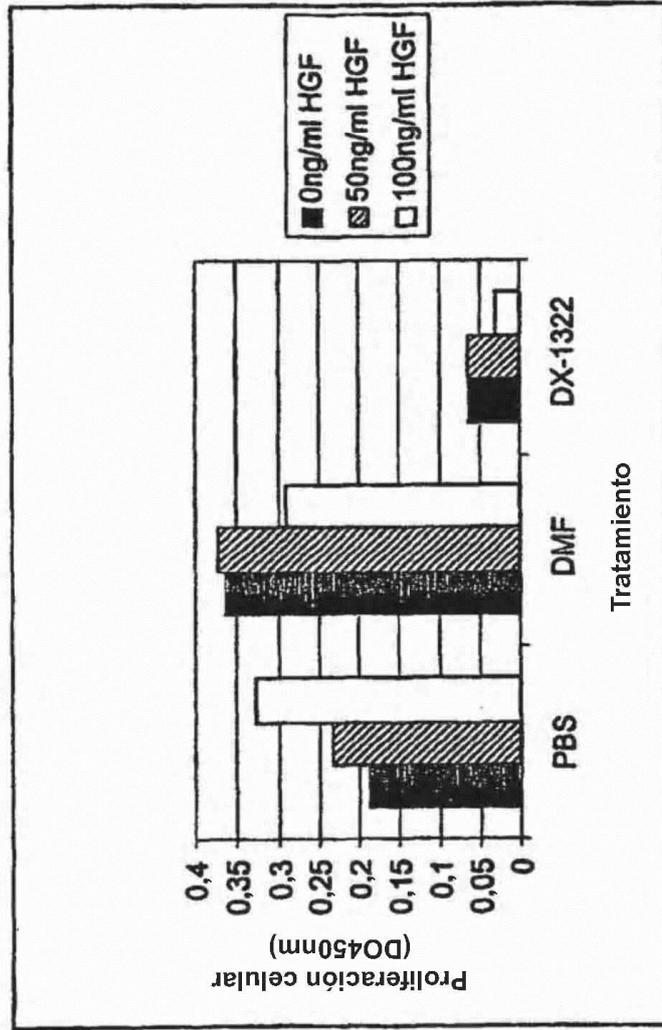


FIG. 10



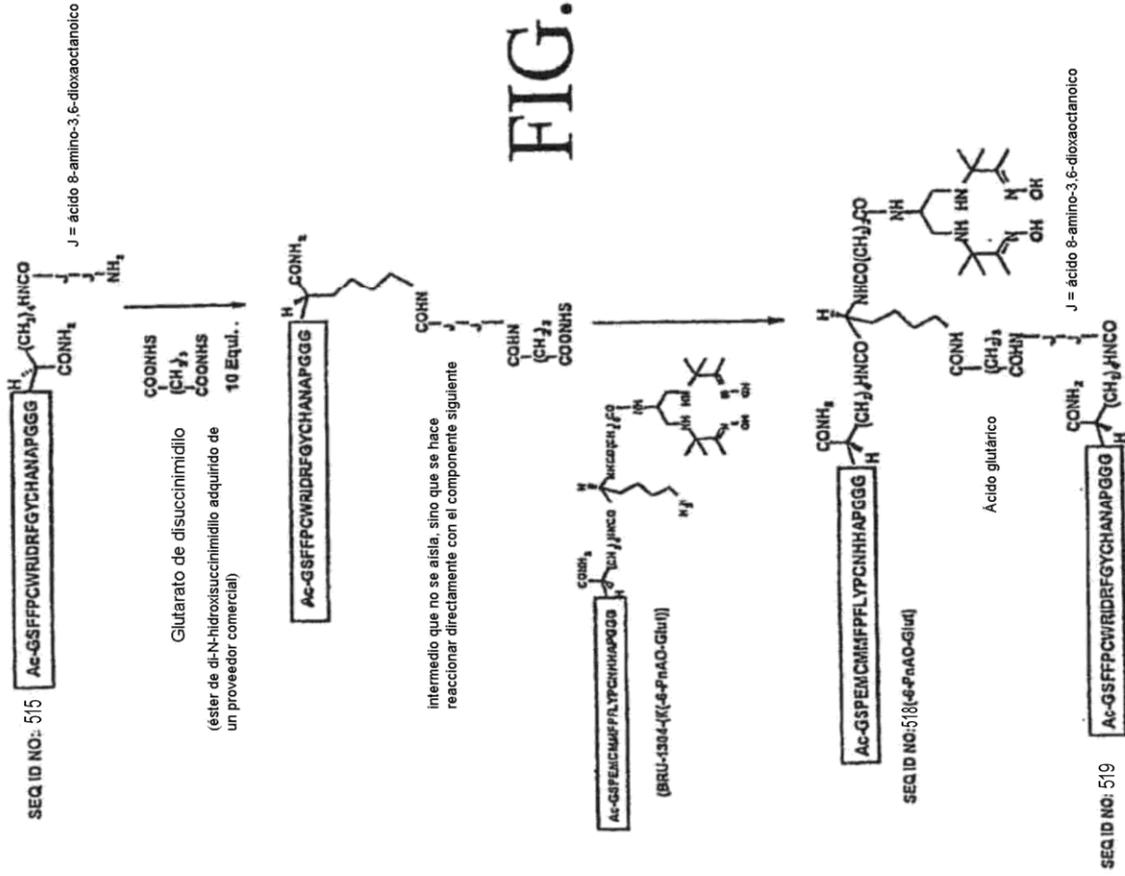
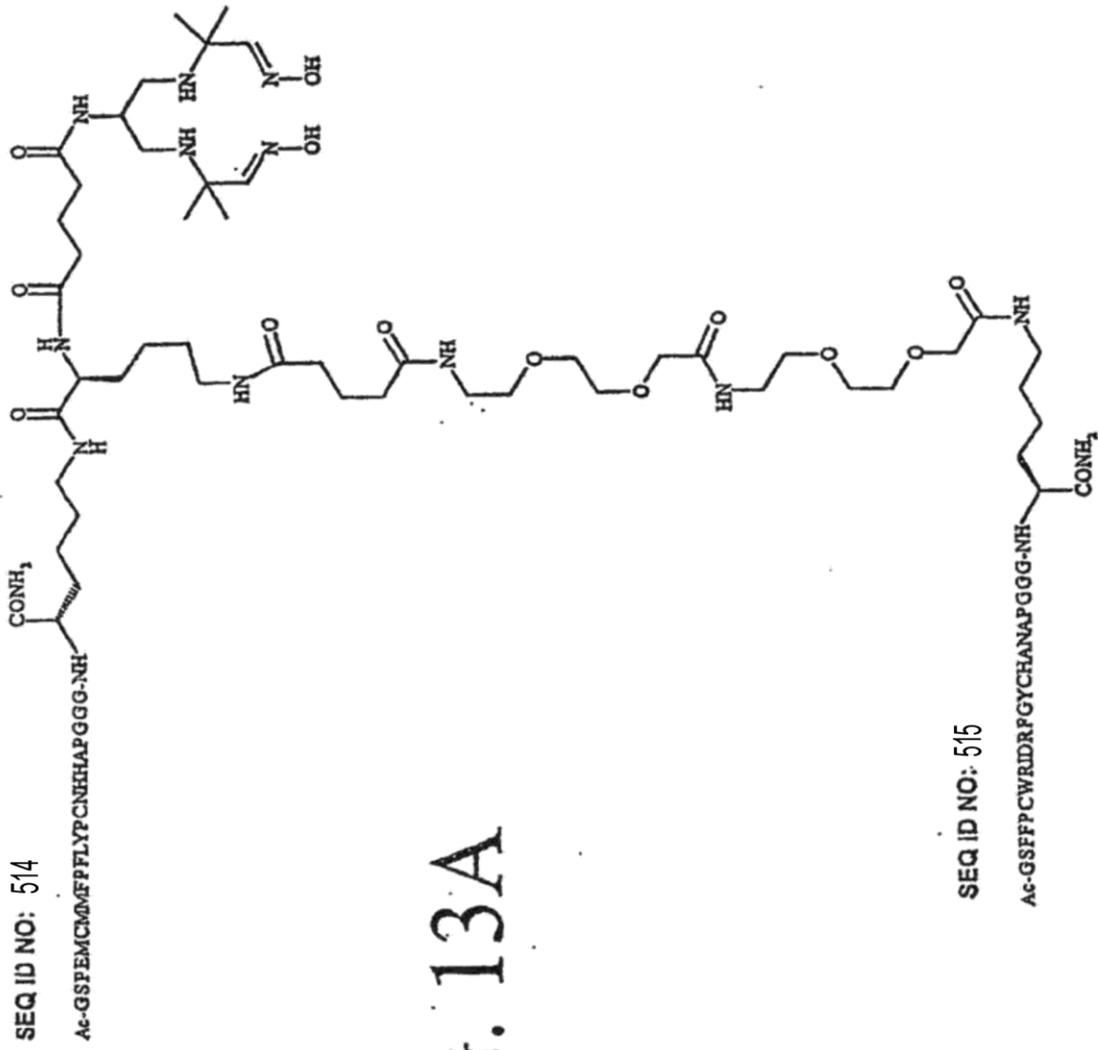


FIG. 12



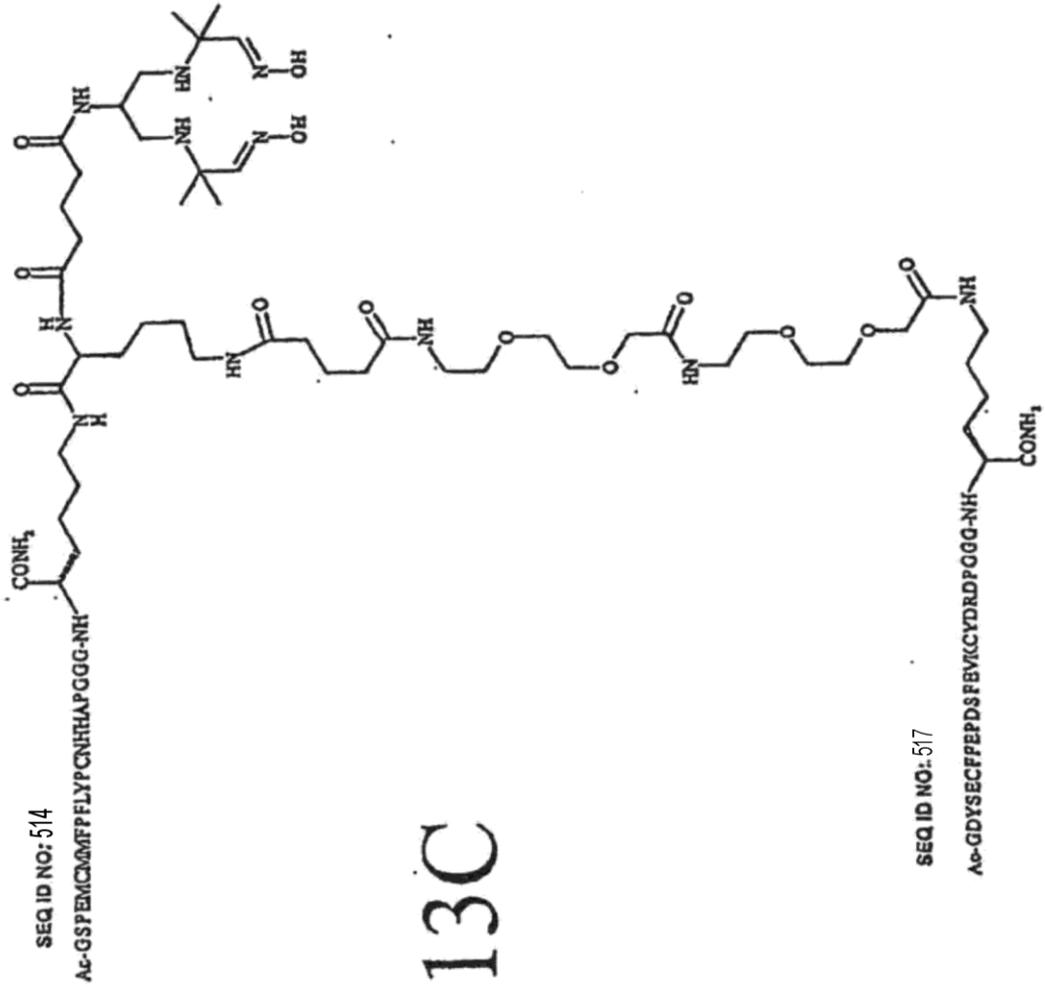


FIG. 13C

FIG. 14

