

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 602**

51 Int. Cl.:

**C07K 16/32** (2006.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C12N 15/13** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2011 E 11722942 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2566895**

54 Título: **Anticuerpos anti-ErbB3**

30 Prioridad:

**09.04.2010 US 322712 P**

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

**14.04.2016**

73 Titular/es:

**AVEO PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
75 Sidney Street, 4th Floor  
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**VINCENT, SYLVIE;  
WINSTON, WILLIAM M., JR.;  
WANG, FANG;  
WEILER, SOLLY;  
MEETZE, KRISTAN;  
BREAULT, LYNE;  
BOTTEGA, STEVE;  
CHEN, TING;  
DEPRIMA, MICHAEL;  
FLEET, CHRISTINA;  
TYLER, STEVEN;  
WOO, JIN-KYEUNG y  
GYURIS, JENO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 566 602 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

Anticuerpos anti-ErbB3

**Campo de la invención**

5 El campo de la invención es la biología, inmunología y oncología molecular. Más particularmente, el campo es anticuerpos humanizados que se unen a ErbB3/HER3 humano.

**Antecedentes**

10 HER3/c-ErbB3 (denominado en el presente documento ErbB3) es un miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). ErbB3 se une a neurregulina/herregulina (NRG/HRG). Los receptores de la familia de EGFR son receptores transmembrana individuales con un dominio de tirosina quinasa intracelular. Aunque los demás miembros de la familia de EGFR, es decir, EGFR/HER1/ErbB1, HER2/ErbB2, y HER4/ErbB4, poseen cada uno actividad de tirosina quinasa, ErbB3 tiene poca o ninguna actividad de tirosina quinasa, y de ese modo es "quinasa inactivo".

15 El dominio extracelular (ECD) de la familia de EGFR contiene cuatro dominios. Los dominios 1 y 3 (también conocidos como dominios L1 y L2) son responsables de la unión de ligandos. Los dominios 2 y 4 ricos en cisteína (también conocidos como dominios C1 y C2) están implicados en la dimerización con receptores asociados. Después de la unión de ligando, el ECD experimenta cambios conformacionales. La interacción de los dominios 2 y 4, que mantienen la conformación enlazada (inactiva) del receptor, se libera, y se adopta una conformación extendida (activa). La conformación extendida favorece la dimerización con otros receptores asociados. HER2/ErbB2 es la única excepción a esta regla general, es decir, Her2-ECD está constitutivamente en la conformación extendida. No se ha identificado ningún ligando para HER2 hasta la fecha.

20 Debido a que ErbB3 carece de una actividad de quinasa intrínseca, se debe dimerizar con otra tirosina quinasa receptora activa para activarse mediante fosforilación de tirosina. La dimerización se puede producir entre dos receptores diferentes (heterodimerización), por ejemplo, ErbB3 y EGFR/HER1/ErbB1, HER2/ErbB2, o HER4/ErbB4. Recientemente, también se ha mostrado que ErbB3 se dimeriza con MET. Después de la asociación con otra tirosina quinasa receptora, ErbB3 se activa mediante fosforilación de al menos nueve restos de tirosina en el dominio intracelular de ErbB3, y a continuación se asocia rápidamente con adaptadores o moléculas de señalización aguas abajo. Seis de los restos de tirosina fosforilados de ErbB3 se asocian directamente con la subunidad p85 de fosfatidilinositol 3-quinasa (PIK3), que da como resultado la activación de la ruta de supervivencia celular controlada por el eje PI3K/Akt. La activación constitutiva de ErbB3 mediante dimerización no regulada y/o fosforilación no regulada de ErbB3 puede conducir a ciertos cánceres.

25 La sobreexpresión de ErbB3 se asocia con mala prognosis en diversos carcinomas (por ejemplo, cánceres de mama, ovario, próstata, colorrectal, pancreático, gástrico, y de cabeza y cuello). La sobreexpresión de ErbB3 también correlaciona con metástasis local a distal en cánceres de pulmón, gástrico, y colorrectal, e invasión ósea en cáncer de próstata (Sithanandam *et al.*, 2008, CANCER GENE THERAPY 15:413). La sobreexpresión de ErbB3 se ha asociado a resistencia a varios tratamientos de cáncer, incluyendo tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa de EGFR en cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) y cánceres de cabeza y cuello, tratamiento con inhibidor de Her2 en cánceres de mama, y tratamiento con radioterapia en cánceres pancreáticos. Además, la sobreexpresión de NRG, un ligando de ErbB3, también se ha asociado a resistencia a tratamiento con inhibidor de tirosina quinasa de EGFR. Chen *et al.* describen el uso de anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 que inhiben la función de NRG y muestran actividad inhibidora del crecimiento frente a células de cáncer de mama y ovario (Chen *et al.*, 1996, J. BIOL. CHEM. 271: 7620).

Existe la necesidad de anticuerpos anti-ErbB3 mejorados que se pueden usar como agentes terapéuticos.

**Sumario**

45 La invención se basa en el descubrimiento de una familia de anticuerpos que se une específicamente a ErbB3 humano. Los anticuerpos contienen sitios de unión a ErbB3 basados en CDR que se unen específicamente a ErbB3 humano. Cuando se usan como agentes terapéuticos, los anticuerpos se someten a ingeniería, por ejemplo, humanizado, para reducir o eliminar una respuesta inmune cuando se administran a un paciente humano.

50 Los anticuerpos que se desvelan en el presente documento previenen o inhiben la activación de ErbB3 humano. En algunas realizaciones, los anticuerpos previenen que ErbB3 se una a un ligando, por ejemplo, NRG/HRG, neutralizando de ese modo la actividad biológica de ErbB3. En otros aspectos, los anticuerpos anti-ErbB3 inhiben la dimerización de ErbB3, neutralizando de ese modo la actividad biológica de ErbB3. Los anticuerpos que se desvelan en el presente documento se pueden usar para inhibir la proliferación de células tumorales *in vitro* o *in vivo*. Cuando se administran a un paciente de cáncer humano (o un modelo animal tal como un modelo de ratón), los anticuerpos inhiben o reducen el crecimiento tumoral en el paciente humano (o el modelo animal).

55 Estos y otros aspectos y ventajas de la invención se ilustran mediante las siguientes figuras, descripción detallada y

reivindicaciones. Como se usa en el presente documento, "incluir" significa sin limitación, y los ejemplos citados no son limitantes.

### Descripción de las figuras

La invención se puede entender más completamente por referencia a las siguientes figuras.

- 5 La Figura 1 (técnica anterior) es una representación esquemática de un anticuerpo habitual.
- La Figura 2 es un diagrama esquemático que muestra la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina completa de los anticuerpos indicados como 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02, y 24C05. Las secuencias de aminoácidos para cada anticuerpo se alinean enfrentadas entre sí, y las Secuencias Determinantes de Complementariedad (CDR) (definición de Kabat), CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, y CDR<sub>3</sub>, se identifican en recuadros. Las secuencias sin recuadrar representan las secuencias marco conservadas (FR).
- 10 La Figura 3 es un diagrama esquemático que muestra las secuencias de CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, y CDR<sub>3</sub> (definición de Kabat) para cada una de las secuencias de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina de la Figura 2.
- La Figura 4 es un diagrama esquemático que muestra la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina completa de los anticuerpos 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02, y 24C05. Las secuencias de aminoácidos para cada anticuerpo se alinean enfrentadas entre sí, y las secuencias CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, y CDR<sub>3</sub> (definición de Kabat) se identifican en recuadros. Las secuencias sin recuadrar representan secuencias marco conservadas (FR).
- 15 La Figura 5 es un diagrama esquemático que muestra las secuencias CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, y CDR<sub>3</sub> (definición de Kabat) para cada una de las secuencias de la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina de la Figura 4.
- 20 Las Figuras 6A y 6B son gráficos resumen los resultados de un experimento que mide la actividad de neutralización de control negativo (IgG murina (Δ)) y los anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 04D01 (■), 12A07 (○), 18H02 (○), 22A02 (●) y 24C05 (□) para inhibir la unión de NRG1-01 a hErbB3 (Figura 6A) y para medir la unión mejorada de NRG1-β1 a rhErbB3 mediante el mAb anti-ErbB3 09D03 (▲) y 11G01 (\*) (Figura 6B).
- 25 La Figura 7 es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la actividad de neutralización de control negativo (IgG murina) y los anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05 para inhibir la unión de NRG1-α1 a rhErbB3.
- La Figura 8 es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide el reconocimiento de la superficie celular de los anticuerpos anti-ErbB3 de la proteína quimérica Her2/3d2 expresada en la superficie de células CHO.
- 30 La Figura 9 es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la actividad de antiproliferación de control negativo IgG (IgG murina (Δ)) y los anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 04D01 (■), 09D03 (▼), 11G01 (◆), 12A07 (○), 18H02 (◇), 22A02 (●) y 24C05 (□) en células BaF/3 que expresan Her2 y ErbB3 en presencia de NRG1-β1.
- La Figura 10 es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la actividad de antiproliferación de los anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 04D01 (■), 09D03 (▼), 11G01 (◆), 12A07 (○), 18H02 (◇), 22A02 (●) y 24C05 (□) en células MCF7 en presencia de NRG1-β1.
- 35 La Figura 11 es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la actividad de antiproliferación de control negativo (IgG murina) y los anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05 en células SKBR-3 tratadas con 5 μg/ml de anticuerpos en presencia de suero.
- 40 La Figura 12 es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la actividad inhibitoria de control negativo IgG y los anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05 en la fosforilación de ErbB3 inducida por NRG en células SKBR-3. Tampoco se muestran ningún anticuerpo/ningún ligando ni ningún control de anticuerpo.
- Las Figuras 13A y 13B son gráficos que representan los resultados de un experimento que mide la actividad inhibitoria de los anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05 en la fosforilación de Akt en respuesta a NRG1-β1 en células MCF7 (Figura 13A) y en células DU145 (Figura 13B) según se determina mediante ELISA. Tampoco se muestran ningún anticuerpo/ningún ligando ni ningún control de anticuerpo.
- 45 La Figura 14 es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la actividad inhibitoria tumoral de los anticuerpos anti-ErbB3 04D01 (Δ), 09D03 (\*), 11G01 (□), 12A07 (▲), 18H02 (●), 22A02 (■), 24C05 (○) y un control de IgG humana (- ■ -) dosificados a 20 mg/kg en un modelo de xenoinjerto de tumor pancreático BxPC3 en ratones CB 17 SCID (control del vehículo, PBS (◆)).
- 50 La Figura 15 es un diagrama esquemático que muestra las secuencias de aminoácidos de la región variable de la

- cadena pesada completa de 24C05 y las regiones variables de la cadena pesada humanizada completa indicadas como Sh24C05 Hv3-7, Sh24C05 Hv3-11, Sh24C05 HvA3-11 N62S, Sh24C05 Hv3-21, Sh24C05 Hv3-23, Sh24C05 Hv3-30, y Hu24C05 HvA. Las secuencias de aminoácidos para cada región variable de la cadena pesada se alinean enfrentadas entre sí, y las Secuencias Determinantes de Complementariedad (CDR) (definición de Kabat), CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, y CDR<sub>3</sub>, se identifican en recuadros. Las secuencias sin recuadrar representan secuencias marco conservadas (FR).
- La Figura 16 es un diagrama esquemático que muestra las secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera completa de 24C05 y las regiones variables de la cadena ligera humanizada completa indicadas como Sh24C05 Kv1-9, Sh24C05 Kv1-16, Sh24C05 Kv1-17, Sh24C05 Kv1-33, Sh24C05 Kv1-39, y Hu24C05 KvA. Las secuencias de aminoácidos para cada región variable de la cadena pesada se alinean enfrentadas entre sí, y las Secuencias Determinantes de Complementariedad (CDR) (definición de Kabat), CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, y CDR<sub>3</sub>, se identifican en recuadros. Las secuencias sin recuadrar representan secuencias marco conservadas (FR).
- La Figura 17 son sensorgramas de Biacore que representan los resultados de un experimento que mide los valores cinéticos de los anticuerpos monoclonales anti-ErbB3, Sh24C05-31 N62S-IgG1, Ab#6, U1-53, y U1-59.
- La Figura 18A es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la actividad de neutralización de control negativo (IgG humana (□)) y los anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 Sh24C05-25 N62S-IgG1 (▲), Sh24C05-25 N62S-IgG2 (Δ), Sh24C05-31 N62S-IgG1 (●) y Sh24C05-31 N62S-IgG2 (○). La Figura 18B es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la actividad de neutralización de IgG humana (□) y los anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 Ab#6 IgG2 (▼), U1-53 (○) y U1-59 (■).
- La Figura 19A es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la actividad inhibitoria de control negativo (IgG humana (□)) y los anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 Sh24C05-25 N62S-IgG1 (▲), Sh24C05-25 N62S-IgG2 (Δ), Sh24C05-31 N62S-IgG1 (●) y Sh24C05-31 N62S-IgG2 (○) en células BaF/3 que expresan Her2 y ErbB3 en presencia de NRG1-β1. La Figura 19B es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la actividad inhibitoria de IgG humana (□) y los anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 Sh24C05-31 N62S-IgG1 (●), Ab#6 IgG2 (V), U1-53 (○) y U1-59 (■) en células BaF/3 que expresan Her2 y ErbB3 en presencia de NRG1-β1.
- La Figura 20 es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la actividad inhibitoria del control negativo (IgG humana) y los anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, y Sh24C05-31 N62S-IgG2 en la fosforilación de estado estacionario de ErbB3 en células SKBR-3 en crecimiento.
- La Figura 21 es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la degradación del receptor de ErbB3 mediante control negativo (IgG humana) y los anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, y Sh24C05-31 N62S-IgG2 en células SKBR-3 en crecimiento.
- La Figura 22 es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la actividad inhibitoria de una IgG humana, IgG murina, o anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 dosificados a 2 mg/kg en un modelo de xenoinjerto de tumor pancreático BxPC3 en ratones CB 17 SCID (24C05 (Δ) murino, Sh24C05-31 N62S IgG1 (●), Sh24C05-31 N62S IgG2 (◆), Sh24C05-25 N62S IgG1 (▲), Sh24C05-25 N62S IgG2 (■), control de vehículo (□), IgG murina (x), e IgG humana (◇)).
- La Figura 23A es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la actividad inhibitoria de una IgG murina o anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 dosificados a 5 mg/kg en un modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón no microcítico Calu-3 en ratones desnudos NCR (control de vehículo (□), IgG murina (x), Sh24C05-31 N62S IgG1 (▲), Ab#6 IgG2 (●), y U1-59 (■)).
- La Figura 23B es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la actividad inhibitoria de una IgG murina o anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 dosificados a 10 mg/kg en un modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón no microcítico Calu-3 en ratones desnudos NCR (control de vehículo (□), IgG murina (x), Sh24C05-31 N62S IgG1 (▲), Ab#6 IgG2 (●), y U1-59 (■)).
- La Figura 23C es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la actividad inhibitoria de una IgG murina o anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 dosificados a 20 mg/kg en un modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón no microcítico Calu-3 en ratones desnudos NCR (control de vehículo (□), IgG murina (x), Sh24C05-31 N62S IgG1 (▲), Ab#6 IgG2 (●), y U1-59 (■)).
- La Figura 24 es un gráfico que resume los resultados de un experimento que mide la actividad inhibitoria de una IgG humana, murina o anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 en un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama MDA-MB-453 en ratones NOD SCID (control de vehículo (□), IgG humana (x), Sh24C05-31 N62S IgG1 dosificado a 5 mg/kg (◇), Sh24C05-31 N62S IgG1 dosificado a 10 mg/kg (Δ), Sh24C05-31 N62S IgG1 dosificado a 20 mg/kg (▲), Ab#6 IgG2 dosificado a 10 mg/kg (●), y U1-59 dosificado a 10 mg/kg (■)).

**Descripción detallada**

- Los anticuerpos frente a ErbB3 que se desvelan en el presente documento se basan en sitios de unión a antígeno de ciertos anticuerpos monoclonales seleccionados por su capacidad para neutralizar la actividad biológica de los polipéptidos ErbB3 humanos. Los anticuerpos contienen secuencias de CDR de región variable de inmunoglobulina que definen un sitio de unión para ErbB3. En algunas realizaciones, los anticuerpos previenen que ErbB3 se una a un ligando, por ejemplo, NRG/HRG, neutralizando de ese modo la actividad biológica de ErbB3. En otras realizaciones, los anticuerpos anti-ErbB3 inhiben la dimerización de ErbB3, neutralizando de ese modo la actividad biológica de ErbB3. Aún en otras realizaciones, los anticuerpos anti-ErbB3 inhiben la fosforilación de ErbB3 y la señalización aguas abajo.
- 5 A causa de la actividad de neutralización de estos anticuerpos, son útiles para inhibir el crecimiento y/o la proliferación de ciertas células cancerígenas y tumores. Los anticuerpos se pueden someter a ingeniería para minimizar o eliminar una respuesta inmune cuando se administran a un paciente humano. En algunas realizaciones, los anticuerpos se condensan o conjugan con otros restos, tales como etiquetas detectables o moléculas efectoras tales como toxinas de molécula pequeña.
- 15 I. Anticuerpos que se unen a ErbB3
- En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende: (a) una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la estructura CDR<sub>H1</sub>-CDR<sub>H2</sub>-CDR<sub>H3</sub> y (b) una región de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la estructura CDR<sub>L1</sub>-CDR<sub>L2</sub>-CDR<sub>L3</sub>, en el que la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera juntas definen un sitio de unión individual para unir ErbB3 humano.
- 20 De ese modo, un anticuerpo aislado que se une a ErbB3 humano de acuerdo con la invención comprende:
- (i) una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una CDR<sub>H1</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 57 y SEQ ID NO: 75, una CDR<sub>H2</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 58 y SEQ ID NO: 148, y una CDR<sub>H3</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59; y
- 25 (ii) una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende una CDR<sub>L1</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60, una CDR<sub>L2</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, y una CDR<sub>L3</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62.
- En la memoria descriptiva, una SEQ ID NO: está seguida entre paréntesis por el anticuerpo que fue el origen de esa secuencia. Por ejemplo, "SEQ ID NO: 5 (**04D01**)" significa que SEQ ID NO: 5 proviene del anticuerpo 04D01.
- 30 En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una CDR<sub>H1</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (**24C05**) o SEQ ID NO: 75 (**24C05**), una CDR<sub>H2</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 (**24C05**), y una CDR<sub>H3</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59 (**24C05**).
- En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una CDR<sub>H1</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (**24C05**), una CDR<sub>H2</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 (**24C05**), y una CDR<sub>H3</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59 (**24C05**).
- 35 En otras realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una CDR<sub>H1</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75 (**24C05**), una CDR<sub>H2</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 (**24C05**), y una CDR<sub>H3</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59 (**24C05**).
- 40 En ciertas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de una CDR<sub>H1</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57(**24C05**) o SEQ ID NO: 75 (**24C05**), una CDR<sub>H2</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148 (**Sh24C05 Hv3-11 N62S**), y una CDR<sub>H3</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59 (**24C05**).
- 45 Preferentemente, las secuencias de CDR<sub>H1</sub>, CDR<sub>H2</sub>, y CDR<sub>H3</sub> se interponen entre FR humanas o humanizadas de inmunoglobulina. El anticuerpo puede ser un anticuerpo intacto o un fragmento de anticuerpo de unión a antígeno.
- Preferentemente, las secuencias de CDR<sub>L1</sub>, CDR<sub>L2</sub>, y CDR<sub>L3</sub> se interponen entre FR humanas o humanizadas de inmunoglobulina. El anticuerpo puede ser un anticuerpo intacto o un fragmento de anticuerpo de unión a antígeno.
- 50 En una realización, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 54 (**24C05**), y SEQ ID NO: 154 (**Sh24C05 Hv3-11 N62S**), y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 56 (**24C05**), SEQ ID NO: 166 (**Sh24C05 Kv1-16**), y SEQ ID NO: 168 (**Sh24C05 Kv1-17**).

En otra realización, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 (**24C05**), y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 (**24C05**).

5 En otra realización, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154 (**Sh24C05 Hv3-11 N62S**), y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 (**Sh24C05 Kv1-16**).

10 En otra realización, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154 (**Sh24C05 Hv3-11 N62S**), y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 (**Sh24C05 Kv1-17**).

15 En otras realizaciones, el anticuerpo comprende (i) una cadena pesada de inmunoglobulina seleccionada entre el grupo que consiste en, SEQ ID NO: 133 (**24C05**), SEQ ID NO: 190 (**Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1**), y SEQ ID NO: 192 (**Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2**), y (ii) una cadena ligera de inmunoglobulina seleccionada entre el grupo que consiste en, SEQ ID NO: 135 (**24C05**), SEQ ID NO: 204 (**Sh24C05 Kv1-16 kappa**), y SEQ ID NO: 206 (**Sh24C05 Kv1-17 kappa**).

En otra realización, el anticuerpo comprende una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 (**24C05**), y una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135 (**24C05**).

20 En otra realización, el anticuerpo comprende una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 190 (**Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1**), y una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 204 (**Sh24C05 Kv1-16 kappa**).

25 En otra realización, el anticuerpo comprende una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 192 (**Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2**), y una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 204 (**Sh24C05 Kv1-16 kappa**).

En otra realización, el anticuerpo comprende una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 190 (**Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG1**), y una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 (**Sh24C05 Kv1-17 kappa**).

30 En otra realización, el anticuerpo comprende una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 192 (**Sh24C05 Hv3-11 N62S IgG2**), y una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 (**Sh24C05 Kv1-17 kappa**).

35 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "anticuerpo" significa un anticuerpo intacto (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal intacto) o un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo (por ejemplo, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo monoclonal), incluyendo un anticuerpo intacto o un fragmento de unión a antígeno que se ha modificado, sometido a ingeniería, o conjugado químicamente. Algunos ejemplos de anticuerpos que se han modificado o sometido a ingeniería incluyen anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, y anticuerpos multispecíficos (por ejemplo, anticuerpos diespecíficos). Algunos ejemplos de fragmentos de unión a antígeno incluyen Fab, Fab', (Fab')<sub>2</sub>, Fv, anticuerpos de cadena individual (por ejemplo, scFv), minianticuerpos y dianticuerpos. Un ejemplo de un anticuerpo conjugado químicamente es un anticuerpo conjugado con un resto de toxina.

45 La Figura 1 muestra una representación esquemática de un anticuerpo monoclonal intacto que contiene cuatro cadenas de polipéptido. Dos de las cadenas de polipéptido se denominan cadenas pesadas de inmunoglobulina (cadenas H), y dos de las cadenas de polipéptido se denominan cadenas ligeras de inmunoglobulina (cadenas L). Las cadenas pesada y ligera de inmunoglobulina se conectan mediante un enlace disulfuro intercadena. Las cadenas pesadas de inmunoglobulina se conectan mediante enlaces disulfuro intercadena. Una cadena ligera consiste en una región variable (V<sub>L</sub> en la Figura 1) y una región constante (C<sub>L</sub> en la Figura 1). La cadena pesada consiste en una región variable (V<sub>H</sub> en la Figura 1) y al menos tres regiones constantes (CH<sub>1</sub>, CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub> en la Figura 1). Las regiones variables determinan la especificidad del anticuerpo.

50 Cada región variable contiene tres regiones hipervariables conocidas como regiones determinantes de complementariedad (CDR) flanqueadas por cuatro regiones relativamente conservadas conocidas como regiones marco conservadas (FR). Las tres CDR, denominadas CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, y CDR<sub>3</sub>, contribuyen a la especificidad de unión del anticuerpo.

55 En ciertos aspectos, un anticuerpo aislado que se une a ErbB3 humano comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia completa de región variable o de región marco conservada de SEQ ID NO: 54 (**24C05**), y SEQ ID NO: 154 (**Sh24C05 Hv3-11 N62S**).

En ciertos aspectos, un anticuerpo aislado que se une a ErbB3 humano comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, o 99 % idéntica a la secuencia completa de región variable o de región marco conservada de SEQ ID NO: 56 (**24C05**), SEQ ID NO: 166 (**Sh24C05 Kv1-16**), y SEQ ID NO: 168 (**Sh24C05 Kv1-17**).

- 5 En cada una de las realizaciones precedentes, en el presente documento se contempla que las secuencias de región variable de cadena pesada y/o las secuencias de región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que unen conjuntamente ErbB3 humano puedan contener alteraciones de aminoácidos (por ejemplo, al menos 1, 2, 3, 4, 5, o 10 sustituciones, supresiones, o adiciones de aminoácidos) en las regiones marco conservadas de las regiones variables de cadena pesada y/o ligera.
- 10 En algunos aspectos, un anticuerpo aislado se une a ErbB3 con una  $K_D$  de 350 pM, 300 pM, 250 pM, 200 pM, 150 pM, 100 pM, 75 pM, 50 pM, 20 pM, 10 pM o inferior. A menos que se especifique otra cosa, los valores de  $K_D$  se determinan mediante métodos de resonancia superficial de plasmones. Los métodos de resonancia superficial de plasmones se pueden llevar a cabo usando las condiciones que se describen, por ejemplo, en los Ejemplos 3 y 12, donde las medidas se llevan a cabo a 25 °C y 37 °C, respectivamente.
- 15 En algunas realizaciones, los anticuerpos inhiben la unión de hErbB3 a NRG1- $\beta$ 1. Por ejemplo, los anticuerpos pueden tener un valor de  $CI_{50}$  (concentración para un 50 % de la inhibición máxima) de aproximadamente 5 nM, 2 nM o inferior, cuando se someten a ensayo usando los protocolos que se describen en los Ejemplos 4 y 13.

## II. Producción de anticuerpos

20 Los métodos para producir anticuerpos que se desvelan en el presente documento se conocen en la técnica. Por ejemplo, las moléculas de ADN que codifican las regiones variables de cadena ligera y las regiones variables de cadena pesada se pueden sintetizar químicamente usando la información de secuencia que se proporciona en el presente documento. Las moléculas de ADN sintéticas se pueden ligar a otras secuencias de nucleótidos apropiadas, que incluyen, por ejemplo, secuencias que codifican regiones constantes, y secuencias de control de expresión, para producir construcciones de expresión génica convencionales que codifican los anticuerpos

25 deseados. La producción de construcciones génicas definidas está dentro de las habilidades rutinarias en la técnica. Alternativamente, las secuencias que se proporcionan en el presente documento se pueden clonar de hibridomas mediante técnicas de hibridación convencionales o técnicas de reacción en cadena de polimerasa (PCR), usando sondas de ácidos nucleicos sintéticas cuyas secuencias se basan en la información de secuencia que se proporciona en el presente documento, o información de secuencia de la técnica anterior con respecto a los genes que codifican las cadenas pesadas y ligeras de los anticuerpos murinos en células de hibridoma.

30

Los ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos que se desvelan en el presente documento se pueden incorporar (ligar) a vectores de expresión, que se pueden introducir en células hospedadoras a través de técnicas de transfección o transformación convencionales. Algunas células hospedadoras a modo de ejemplo son células de *E. coli*, células de ovario hámster chino (CHO), células HeLa, células de riñón de cría de hámster (BHK), células de riñón de mono (COS), células de carcinoma hepatocelular humano (por ejemplo, Hep G2), y células de mieloma que por lo demás no producen proteínas IgG. Las células hospedadoras transformadas se pueden hacer crecer en condiciones que permitan que las células hospedadoras expresen los genes que codifican las regiones variables de cadena ligera y/o pesada de inmunoglobulina.

35

Las condiciones de expresión y purificación específicas variarán dependiendo del sistema de expresión empleado. Por ejemplo, si se va a expresar un gen en *E. coli*, en primer lugar se clona en un vector de expresión posicionando el gen modificado por ingeniería aguas abajo de un promotor bacteriano adecuado, por ejemplo, Trp o Tac, y una secuencia de señal procarionota. La proteína segregada expresada se acumula en cuerpos refráctiles o de inclusión, y se puede recoger después de alteración de las células mediante prensa francesa o tratamiento con ultrasonidos. A continuación, se solubilizan los cuerpos refráctiles, y las proteínas se repliegan y escinden mediante métodos conocidos en la técnica.

40

45

Si la construcción de ADN que codifica un anticuerpo desvelado en el presente documento se va a expresar en células hospedadoras eucariotas, por ejemplo, células CHO, en primer lugar se inserta en un vector de expresión que contiene un promotor eucariota adecuado, una señal de secreción, potenciadores de IgG, y diversos intrones. Opcionalmente, este vector de expresión contiene secuencias que codifican la totalidad o parte de una región constante, lo que permite que se exprese una cadena pesada y/o ligera completa, o una parte de la misma. En algunas realizaciones, un vector de expresión individual contiene las regiones variables de cadena tanto pesada como ligera que se van a expresar.

50

La construcción génica se puede introducir en células hospedadoras eucariotas usando técnicas convencionales. Las células hospedadoras expresan fragmentos  $V_L$  o  $V_H$ , heterodímeros  $V_L$ - $V_H$ , polipéptidos de cadena individual  $V_H$ - $V_L$  o  $V_L$ - $V_H$ , cadenas pesadas o ligeras de inmunoglobulina completas, o partes de las mismas, cada uno de los cuales puede estar unido a un resto que tiene otra función (por ejemplo, citotoxicidad). En algunas realizaciones, se transfecta una célula hospedadora con un vector individual que expresa un polipéptido que expresa la totalidad, o una parte de, una cadena pesada (por ejemplo, una región variable de cadena pesada) o una cadena ligera (por

55

ejemplo, una región variable de cadena ligera). En otras realizaciones, se transfecta una célula hospedadora con un vector individual que codifica (a) un polipéptido que comprende una región variable de cadena pesada y un polipéptido que comprende una región variable de cadena ligera, o (b) una cadena pesada completa de inmunoglobulina y una cadena ligera completa de inmunoglobulina. En aún otras realizaciones, se transfecta conjuntamente una célula hospedadora con más de un vector de expresión (por ejemplo, un vector de expresión que expresa un polipéptido que comprende la totalidad, o una parte de, una cadena pesada o una región variable de cadena pesada, y otro vector de expresión que expresa un polipéptido que comprende la totalidad, o una parte de, una cadena ligera o una región variable de cadena ligera).

Un método de producción de un polipéptido que comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina o un polipéptido que comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina puede comprender hacer crecer una célula hospedadora transfectada con un vector de expresión en condiciones que permitan la expresión del polipéptido que comprende la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina o el polipéptido que comprende la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina. A continuación, se puede purificar el polipéptido que comprende una región variable de cadena pesada o el polipéptido que comprende la región variable de cadena ligera usando técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo, marcas de afinidad tales como marcas de glutatión-S-transferasa (GST) y de histidina.

Un método de producción de un anticuerpo monoclonal que se une a ErbB3 humano, o un fragmento de unión a antígeno del anticuerpo, puede comprender hacer crecer una célula hospedadora transfectada con: (a) un vector de expresión que codifica una cadena pesada de inmunoglobulina completa o parcial, y un vector de expresión distinto que codifica una cadena ligera de inmunoglobulina completa o parcial; o (b) un vector de expresión que codifica ambas cadenas (por ejemplo, cadenas completas o parciales), en condiciones que permitan la expresión de ambas cadenas. El anticuerpo intacto (o el fragmento de unión antígeno) se pueden recoger y purificar usando técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo, Proteína A, Proteína G, marcas de afinidad tales como marcas de glutatión-S-transferasa (GST) y de histidina. Se encuentra dentro de las habilidades habituales en la técnica expresar la cadena pesada y la cadena ligera a partir de un vector de expresión individual o de dos vectores de expresiones distintos.

### III. Modificaciones en los anticuerpos

Los métodos para reducir o eliminar la antigenicidad de anticuerpos y fragmentos de anticuerpo se conocen en la técnica. Cuando los anticuerpos se van a administrar a un ser humano, los anticuerpos preferentemente se "humanizan" para reducir o eliminar la antigenicidad en seres humanos. Preferentemente, un anticuerpo humanizado tiene la misma o básicamente la misma afinidad por el antígeno que el anticuerpo de ratón no humanizado del que deriva.

En un enfoque de la humanización, se crean proteínas quiméricas en las que se reemplazan regiones constantes de inmunoglobulina de ratón por regiones constantes de inmunoglobulina humana. Véase, por ejemplo, Morrison *et al.*, 1984, PROC. NAT. ACAD. SCI. 81:6851-6855, Neuberger *et al.*, 1984, NATURE 312:604-608; y los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.893.625 (Robinson); 5.500.362 (Robinson); y 4.816.567 (Cabilly).

En un enfoque conocido como injerto de CDR, se injertan las CDR de las regiones variables de cadena ligera y pesada en regiones marco conservadas de otras especies. Por ejemplo, se pueden injertar CDR murinas en FR humanas. En algunas realizaciones, se injertan las CDR de las regiones variables de cadena ligera y pesada de un anticuerpo anti-ErbB3 en FR humanas o FR humanas de consenso. Para crear FR humanas de consenso, se alinean las FR de varias secuencias de aminoácidos de cadena pesada o cadena ligera humana para identificar una secuencia de aminoácidos de consenso. El injerto de CDR se describe en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 7.022.500 (Queen); 6.982.321 (Winter); 6.180.370 (Queen); 6.054.297 (Carter); 5.693.762 (Queen); 5.859.205 (Adair); 5.693.761 (Queen); 5.565.332 (Hoogenboom); 5.585.089 (Queen); 5.530.101 (Queen); y en Jones *et al.* (1986) NATURE 321: 522-525; Riechmann *et al.* (1988) NATURE 332: 323-327; Verhoeyen *et al.* (1988) SCIENCE 239: 1534-1536; y Winter (1998) FEBS LETT 430: 92-94.

En un enfoque denominado "SUPERHUMANIZATION™" ("superhumanización"), se seleccionan secuencias de CDR humana entre genes de línea germinal humana, basándose en la similitud estructural de las CDR humanas con las del anticuerpo de ratón que se va a humanizar. Véase, por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.881.557 (Foote); y Tan *et al.*, 2002, J. IMMUNOL 169:1119-1125.

Otros métodos para reducir la inmunogenicidad incluyen "remodelación", "hiperquimerización", y "revestimiento/renovación superficial". Véase, por ejemplo, Vaswami *et al.*, 1998, ANNALS OF ALLERGY, ASTHMA, & IMMUNOL. 81:105; Roguska *et al.*, 1996, PROT. ENGINEER 9:895-904; y el documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.072.035 (Hardman). En el enfoque de revestimiento/renovación superficial, los restos de aminoácido accesibles superficialmente del anticuerpo murino se reemplazan por restos de aminoácidos que se encuentran con mayor frecuencia en las mismas posiciones en un anticuerpo humano. Este tipo de renovación superficial de un anticuerpo se describe, por ejemplo, en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.639.641 (Pedersen).

Otro enfoque para convertir un anticuerpo de ratón en una forma adecuada para uso médico en seres humanos se conoce como tecnología ACTIVMAB™ (Vaccinex, Inc., Rochester, NY), que implica un vector basado en virus



vacuna para expresar anticuerpos en células de mamífero. Se dice que se producen altos niveles de diversidad combinatoria de cadenas pesada y ligera de IgG. Véase, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.706.477 (Zauderer); 6.800.442 (Zauderer); y 6.872.518 (Zauderer).

5 Otro enfoque para convertir un anticuerpo de ratón en una forma adecuada para su uso en seres humanos es la tecnología puesta en práctica comercialmente por KaloBios Pharmaceuticals, Inc. (Palo Alto, CA). Esta tecnología implica el uso de una librería "aceptora" humana patentada para producir una librería "orientada a epítopo" para la selección de anticuerpo.

10 Otro enfoque para modificar un anticuerpo de ratón en una forma adecuada para uso médico en seres humanos es la tecnología HUMAN ENGINEERING™ ("ingeniería humana"), que se pone en práctica comercialmente por XOMA (US) LLC. Véase, por ejemplo, el documento de Publicación PCT n.º WO 93/11794 y los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.766.886; 5.770.196; 5.821.123; y 5.869.619.

Se puede usar cualquier enfoque adecuado, incluyendo cualquiera de los enfoques anteriores, para reducir o eliminar la inmunogenicidad humana de un anticuerpo que se desvela en el presente documento.

15 Los métodos de preparación de anticuerpos multiespecíficos se conocen en la técnica. Los anticuerpos multiespecíficos incluyen anticuerpos diespecíficos. Los anticuerpos diespecíficos son anticuerpos que tienen especificidades de unión por al menos dos epítomos diferentes. Algunos anticuerpos diespecíficos a modo de ejemplo se unen a dos epítomos diferentes del antígeno de interés. Los anticuerpos diespecíficos se pueden preparar como anticuerpos de longitud completa o fragmentos de anticuerpo (por ejemplo, anticuerpos diespecíficos F(ab')<sub>2</sub> y dianticuerpos) como se describe, por ejemplo, en Milstein *et al.*, NATURE 305:537-539 (1983), documento de Patente WO 93/08829, Traunecker *et al.*, EMBO J., 10:3655-3659 (1991), documento de Patente WO 94/04690, Suresh *et al.*, METHODS IN ENZYMOLOGY, 121:210 (1986), documento de Patente WO96/27011, Brennan *et al.*, SCIENCE, 229: 81 (1985), Shalaby *et al.*, J. EXP. MED., 175: 217-225 (1992), Kostelny *et al.*, J. IMMUNOL., 148(5):1547-1553 (1992), Hollinger *et al.*, PNAS, 90:6444-6448, Gruber *et al.*, J. IMMUNOL., 152:5368 (1994); Wu *et al.*, NAT. BIOTECHNOL., 25(11): 1290-1297, el documento de Publicación de Patente de Estados Unidos n.º 2007/0071675, y Bostrom *et al.*, SCIENCE 323:1640-1644 (2009).

20 En algunas realizaciones, el anticuerpo se conjuga con un agente efector tal como una toxina de molécula pequeña o un radioisótopo usando química de conjugación *in vitro* convencional. Si el agente efector es un polipéptido, el anticuerpo se puede conjugar químicamente con el efector o se puede unir al efector en forma de una proteína de fusión. La construcción de proteínas de fusión esta dentro de la habilidad habitual en la técnica.

#### 30 IV. Uso de los anticuerpos

Los anticuerpos que se desvelan en el presente documento se pueden usar para tratar diversas formas de cáncer, por ejemplo, cánceres de mama, ovario, próstata, cuello uterino, colorrectal, de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), pancreático, gástrico, de piel, riñón, cabeza y cuello, y schwannoma. Las células cancerígenas se exponen a una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de modo que inhiba o reduzca la proliferación de las células cancerígenas. En algunas realizaciones, los anticuerpos inhiben la proliferación de células cancerígenas en al menos un 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 %, o 100 %.

40 En algunas realizaciones, el anticuerpo inhibe o reduce la proliferación de una célula tumoral por inhibición de la unión de ErbB3 humano a un ligando de ErbB3, por ejemplo, Neuregulina/Herregulina especialmente NRGβ1/NRG1-β1/HRGβ y NRGα1/HRGα1. El anticuerpo se puede usar en un método para inhibir el crecimiento tumoral en un paciente humano. El método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo.

45 Los cánceres asociados a la sobreexpresión y/o activación de ErbB3 incluyen cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), algunas formas de cáncer de cerebro (por ejemplo, schwannoma), melanomas, cánceres de piel, riñón, y gastrointestinal (por ejemplo, colorrectal, pancreático, gástrico, de cabeza y cuello).

Como se usa en el presente documento, "tratar", "que trata" y "tratamiento" significan el tratamiento de una enfermedad en un mamífero, por ejemplo, en un ser humano. Esto incluye: (a) inhibir la enfermedad, por ejemplo, detener su desarrollo; y (b) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la patología; y (c) curar la enfermedad.

50 Generalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un componente activo está en el intervalo de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg, por ejemplo, de 1 mg/kg a 100 mg/kg, de 1 mg/kg a 10 mg/kg. La cantidad administrada dependerá de variables tales como el tipo y grado de la enfermedad o indicación que se va a tratar, el estado general de salud del paciente, la potencia *in vivo* del anticuerpo, la formulación farmacéutica, y la vía de administración. La dosificación inicial se puede aumentar más allá del nivel superior con el fin de conseguir rápidamente el nivel en sangre o el nivel tisular deseado. Alternativamente, la dosificación inicial puede ser menor que la óptima, y la dosificación diaria se puede aumentar progresivamente durante el curso del tratamiento. La dosificación humana se puede optimizar, por ejemplo, en un estudio de escalado de dosis de Fase I convencional diseñado para ir de 0,5 mg/kg a 20 mg/kg. La

frecuencia de dosificación puede variar dependiendo de factores tales como la vía de administración, la cantidad de dosificación y la enfermedad que se está tratando. Algunas frecuencias de dosificación a modo de ejemplo son una vez por día, una vez por semana y una vez cada dos semanas. Una vía preferente de administración es parenteral, por ejemplo, infusión intravenosa. La formulación de fármacos basados en anticuerpos monoclonales esta dentro de la habilidad habitual en la técnica. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal se liofiliza y se reconstituye en solución salina tamponada en el momento de la administración.

Para uso terapéutico, un anticuerpo se combina preferentemente con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa tampones, vehículos, y excipientes adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, que correlaciona con una proporción beneficio/riesgo razonable. El vehículo o vehículos deberían ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de las formulaciones y no perjudiciales para el receptor. Algunos vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen tampones, disolventes, medios de expresión, revestimientos, agentes isotónicos y de retraso de absorción, y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los anticuerpos desvelados en el presente documento se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método adecuado. Una composición farmacéutica se debería formular para que sea compatible con su vía de administración destinada. Algunos ejemplos de vías de administración son administración intravenosa (IV), intradérmica, por inhalación, transdérmica, tópica, transmucosa, y rectal. Una vía de administración preferente para anticuerpos monoclonales es infusión IV. Las formulaciones útiles se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> ed. (Mack Publishing Company, 1990). La formulación de componentes adecuados para administración parenteral incluye un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico y metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico y bisulfito sódico; agentes quelantes tales como AEDT; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa.

Para administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, olea bacteriostática, Cremophor ELTM (BASF, Parsippany; NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). El vehículo debería ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y se debería conservar frente a los microorganismos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, polirol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido), y las mezclas adecuadas de los mismos.

Las formulaciones farmacéuticas son preferentemente estériles. La esterilización se puede conseguir, por ejemplo, por filtración a través de membranas de filtración estériles. Cuando la composición se liofiliza, se puede llevar a cabo una esterilización por filtración antes o después de la liofilización y reconstitución.

## Ejemplos

Los siguientes Ejemplos son meramente ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance o el contenido de la invención de ningún modo.

### Ejemplo 1 - Producción de anticuerpos monoclonales anti-hErbB3

Las inmunizaciones, fusiones, y análisis sistemáticos primarios se llevaron a cabo en Maine Biotechnology Services Inc. siguiendo el protocolo de Sitios Múltiples de Inmunización Repetitiva (RIMMS). Se inmunizaron tres ratones AJ y tres ratones Balb/c con ErbB3/Fc humano recombinante (R&D Systems, n.º de cat. 348-RB). Se realizaron dos conjuntos de inmunización con rhErbB3 escindido (Inmunización A) o con rhErbB3 escindido reticulado a su ligando, dominio NRG1- $\beta$ 1/HRG1- $\beta$ 1-EGF humano recombinante (R&D Systems, n.º de cat. 396-HB) (Inmunización B). Se seleccionaron dos ratones AJ por inmunización con suero que presentaron una alta actividad anti-ErbB3 mediante Ensayo por Inmunoadsorción Ligado a Enzimas (ELISA) para fusión posterior. Se recogieron los bazos y los ganglios linfáticos de los ratones apropiados. A continuación se recogieron los linfocitos B y se fusionaron con una línea de mieloma. Los productos de fusión se diluyeron en serie en cuarenta placas de 96 pocillos hasta cerca de la clonalidad. Se analizaron sistemáticamente un total de 5280 sobrenadantes de las fusiones resultantes para la unión a rhErbB3/Fc recombinante, usando ELISA. Los mismos sobrenadantes también se analizaron sistemáticamente para su unión a ErbB3 humano sobreexpresado en células CHO (mediante ensayo de electroquimioluminiscencia Mesoscale). Trescientos sobrenadantes identificados por contener anticuerpos frente a ErbB3 se caracterizaron además mediante ensayos *in vitro* bioquímicos y basados en células como se discute posteriormente. Se seleccionó un panel de hibridomas, y los hibridomas se subclonaron y expandieron. Las líneas celulares de hibridoma se transfirieron a BioXCell (anteriormente Bio-Express) para expresión y purificación de anticuerpo por cromatografía de afinidad sobre resina de proteína G en condiciones convencionales.

El anticuerpo monoclonal anti-hErbB3 04D01 se generó a partir de la Inmunización A descrita anteriormente. Los anticuerpos monoclonales anti-hErbB3 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05 se generaron a partir de la

Inmunización B descrita anteriormente.

Ejemplo 2 - Análisis de secuencia de los anticuerpos monoclonales anti-hErbB3

5 El isotipo de cadena ligera y el isotipo de cadena pesada de cada anticuerpo monoclonal del Ejemplo 1 se determinó usando el Kit de Isotipado de Anticuerpo Monoclonal de Ratón IsoStrip™ de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Roche Applied Science). Se determinó que todos los anticuerpos eran cadena ligera Kappa y cadena pesada IgG IgG1 o IgG2b.

10 Las regiones variables de cadena pesada y ligera de los anticuerpos monoclonales de ratón se secuenciaron usando 5' RACE (Amplificación Rápida de Extremos de ADNc). Se extrajo ARN total de cada línea celular de hibridoma monoclonal usando el kit RNeasy® Miniprep de acuerdo con las instrucciones del vendedor (Qiagen). Se generó la primera hebra de ADNc de cadena completa que contenía los extremos 5' usando el Kit GeneRacer™ (Invitrogen) o el Kit de Amplificación de ADNc SMARTer™ RACE (Clontech) de acuerdo con las instrucciones del fabricante usando cebadores aleatorios para 5' RACE.

15 Las regiones variables de las cadenas de IgG Kappa y pesada (IgG o IgG2b) se amplificaron por PCR, usando KOD Hot Start Polymerase (Novagen) o Advantage 2 Polymerase Mix (Clontech) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para la amplificación de los extremos 5' del ADNc con el Kit GeneRacer™ Kit, se usó el Cebador 5' GeneRacer™, 5' cgactggagcagcaggacactga 3' (SEQ ID NO: 136) (Invitrogen) como cebador 5'. Para la amplificación de los extremos 5' de ADNc con el Kit de Amplificación de ADNc SMARTer™ RACE, se usó el cebador Universal Primer Mix A (Clontech), una mezcla de 5' CTAATACGACTCACTATAGGGCAAGCAGTGGTATCAACGCAGAGT 3' (SEQ ID NO: 137) y 5' CTAATACGACTCACTATAGGGC 3' (SEQ ID NO: 138), como cebador 5'. Las regiones variables de cadena pesada se amplificaron usando los cebadores 5' anteriores y un cebador 3' específico de Región Constante de IgG1, 5' TATGCAAGGCTTACAACCACA 3' (SEQ ID NO: 139) o 5' GCCAGTGGATAGACAGATGGGGGTGTCG 3' (SEQ ID NO: 140). Las secuencias de IgG2b se amplificaron con 5' AGGACAGGGGTTGATTGTTGA 3' (SEQ ID NO: 141), 5' GGCCAGTGGATAGACTGATGGGGGTGTTGT 3' (SEQ ID NO: 142), o 5' GGAGGAACAGTTGTATCTCCACACCCA 3' (SEQ ID NO: 143). Las regiones variables de cadena Kappa se amplificaron con los cebadores 5' anteriores y un cebador 3' específico de Región Constante Kappa, 5' CTCATTCTGTTGAAGCTCTTGACAAAT 3' (SEQ ID NO: 144) o 5' CGACTGAGGCACCTCCAGATGTT 3' (SEQ ID NO: 145).

30 Los productos individuales de PCR se aislaron mediante electroforesis en gel de agarosa y se purificaron usando el kit de Purificación en Gel Qiaquick® de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Qiagen). Los productos de PCR se clonaron posteriormente en el plásmido pCR®4Blunt usando el kit de Clonación de PCR Zero Blunt® TOPO® de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Invitrogen) y se transformaron en bacterias DH5-α (Invitrogen) a través de técnicas de biología molecular convencionales. El ADN de plásmido aislado de los clones bacterianos transformados se secuenció usando los cebadores M13 Directo (5' GTAAAACGACGGCCAGT 3') (SEQ ID NO: 146) y M13 Inverso (5' CAGGAAACAGCTATGACC 3') (SEQ ID NO: 147) de Beckman Genomics, usando métodos de secuenciación convencionales de didesoxiADN para identificar la secuencia de las secuencias de región variable. Las secuencias se analizaron usando el software Vector NTI (Invitrogen) y el software IMG/Quest para identificar y confirmar las secuencias de región variable.

40 A continuación se resumen las secuencias de ácido nucleico que codifican y las secuencias de proteína que definen las regiones variables de los anticuerpos monoclonales murinos (no se muestran las secuencias de péptido de señal amino terminal). Las secuencias de CDR (definición de Kabat) se muestran en negrita/subrayado en las secuencias de aminoácidos.

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo 04D01 (SEQ ID NO: 1)

```

1  caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg
61  tcttgcagg cttctggcta caccttcacc agccactggt tgcactgggt gaagcagagg
121 cctggacaag gccttgagtg gatcggagtg cttgatcctt ctgattttta tagtaactac
181 aatcaaaact tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac
241 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc acgaggccta
301 ctatccgggg actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca
    
```

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena pesada del anticuerpo 04D01 (SEQ ID NO: 2)

45 1 qvqlqppgae lvrpgtsvkl sckasgytft **shwlhwvkqr** pggglewiv **ldpsdfysny**  
61 **ngnfkqkati** tvdtssstay mqlssltsed savyycargl **lsgdyamdyw** gggtsvtvss

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena Kappa del anticuerpo 04D01 (SEQ ID NO: 3)

1 gatgttttga tgacccaaat tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc  
 61 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg  
 121 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag tccctgatct acaaagtttc taaccgattt  
 181 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcagggg cagatttcac actcaagatc  
 241 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc atatgttccg  
 301 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena Kappa del anticuerpo 04D01 (SEQ ID NO: 4)

1 dvlmtqipls lpvslgdqas iscrssqsiv hsgntylew ylqkpgqspk sliykvsnrf  
 61 sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqsyvp wtfgggtkle ik

5 Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo 09D03 (SEQ ID NO: 11)

1 caggttactc taaaagagtc tggccctggg atattgcggc cctcccagac cctcagtctg  
 61 acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttttggtt tgagtgtagg ctggattcgt  
 121 cagccttcag ggaagggtct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgataagtac  
 181 tataaccag cccttaagag tgggtcaca atctccaagg atacctcaa aaaccagcta  
 241 ttctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata  
 301 gggggcggac cccttcctt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena pesada del anticuerpo 09D03 (SEQ ID NO: 12)

1 qvtlkesgpg ilrpsqtls tcsfsgfsls tfglsvwir qpsgkglewl ahiwdddky  
 61 ynpalksrlt iskdtsknqv flkianvda dtatycari gadalpfdyw gqgttlvtss

10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena Kappa del anticuerpo 09D03 (SEQ ID NO: 13)

1 gatattgtgt tgactcagac tgcacctct gtacctgtca ctctggaga gtcagtatcc  
 61 atctcctgca ggtctaactaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg  
 121 ttctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctctgatat atcggatgac caaccttgcc  
 181 tcaggagtcc cagacagggt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc  
 241 agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatcct  
 301 ttacggttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaa

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena Kappa del anticuerpo 09D03 (SEQ ID NO: 14)

1 divltqtaps vpvtpgesvs iscrssksll hsgntylyw flqrpgqspq lliyrmsnla  
 61 sgvpdrfsgs gsgtaftlri srveaedvgv yycmqhleyv ftfgsetkle ik

15 Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo 11G01 (SEQ ID NO: 21)

1 caggttcagc tgcaacagtc tgacgctgag ttggtgaaac ctggagcttc agtgaagata  
 61 tcttgcaagg tttctggcta caccttcaact gaccatatta ttcactggat gaagcagagg  
 121 cctgaacagg gcctggaatg gattggatat atttatccta gagatggta tattaagtac  
 181 aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac  
 241 atgcaggtca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aaggggttac  
 301 tattatgcta tggactactg gggtaagga acctcagtc ccgtctctc a

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena pesada del anticuerpo 11G01 (SEQ ID NO: 22)

1 qvqlqqsdæ lvkpgasvki sckvsgytft dhiihwmkqr peqglewigy iyprdgyiky  
 61 nekfkqkatl tadsststay mqvnsltted savyfcargy yyamdywgqg tsvtvss

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena Kappa del anticuerpo 11G01 (SEQ ID NO: 23)

1 gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc  
 61 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtattg gaaacaccta tttagaatgg  
 121 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt  
 181 tctggggtcc cagagaggtt cagtggcagt ggatcagga cagatttcac aetcaagatc  
 241 agcagagtgg aggetgagga tctgggagtt tattactgct tcaaggttc acatgttcca  
 301 ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaa

5 Secuencia de proteína que define la región variable de cadena Kappa del anticuerpo 11G01 (SEQ ID NO: 24)

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsigntylew ylkpgqspk lliykvsnrf  
 61 sgvperfsqs gsgtdftlki srveaedlgv ycfggshvp ftfgsgtkle ik

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo 12A07 (SEQ ID NO: 30)

1 caggtccaac tgctgcagcc tggggctgag ctggtgagge ctgggacttc agtgaagttg  
 61 tcttgcaaga cttctggcta caccttctcc agctactgga tgcactgggt aaagcagagg  
 121 cctggacaag gccttgagtg gatcggaaatg attgatcctt ctgatgttta tactaactac  
 181 aatccaaagt tcaagggcaa ggccacattg actggtgaca catctccag cacagcctac  
 241 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagaaactac  
 301 tctggggact actggggcca aggcaccact ctcaactct cctca

10 Secuencia de proteína que define la región variable de cadena pesada del anticuerpo 12A07 (SEQ ID NO: 31)

1 qvqlqqpge lvrpgtsvkl scktsgytfs sywmhvwkqr pggglewigm idpsdvytny  
 61 npkfkqkatl tvdtssstay mqlssltted savyycarny sgdywgqgtt ltvss

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena Kappa del anticuerpo 12A07 (SEQ ID NO: 32)

1 gatgttttga tgacccaaat tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc  
 61 atctcttgta gatctagtca gagcattgtc catagtaatg gaaacaecta tttagaatgg  
 121 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt  
 181 tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcagga cagatttcac aetcaagatc  
 241 agcagagtgg aggetgagga tctgggagtt tattactgct tcaaggttc atatgttccg  
 301 tggacgttcg gtggaggcac caagetggaa atcaaa

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena Kappa del anticuerpo 12A07 (SEQ ID NO: 33)

1 dvlmtqipls lpvslgdqas iscrssqsiv hsngntylew ylkpgqspk lliykvsnrf  
 61 sgvpdfsqs gsgtdftlki srveaedlgv ycfggsyvp wtfgggtkle ik

15

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo 18H02 (SEQ ID NO: 37)

1 cagatccagt tggtagagtc tggacctgaa ctgaagaagc ctggagagggc agtcaagatc  
 61 tccctgcaagt cttctgggta taccttcaca acctatggaa tgagctgggt gaaacaggct  
 121 ccaggaaggg ctttaaagtg gatgggctgg ataacacct actctggagt gccaacatat  
 181 gctgatgact tcaagggacg gtttgacctc tctttggaat cctctgccag cactgcctat  
 241 ttgcagatca acaacctcaa aatgaggac acggctacat atttctgtgc aagagggagg  
 301 gatggttacc aagtggcctg gtttgcttac tggggccaag ggacgctggc cactgtctct  
 361 gca

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena pesada del anticuerpo 18H02 (SEQ ID NO: 38)

1 qiqlvqsgpe lkkpgeavki scksstgft tygmswvkqa pgralkwmgw intysgvpty  
 61 addfkgrfaf slessastay iqinnlkned tatyfcargr dgyqvawfay wqggtlvtvs  
 121 a

5

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena Kappa del anticuerpo 18H02 (SEQ ID NO: 39)

1 gaaacaactg tgaccagtc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga taaagtcacc  
 61 atcagatgca taaccagcac tgatattgat gatgatatga actggttcca gcagaagcca  
 121 ggggaacctc ctaagctcct tatttcagaa ggcaatactc ttcgtcctgg agtcccatcc  
 181 cgattctccg gcagtggtta tggtagagat tttattttta caattgaaaa catgctctct  
 241 gaagatggtg cagattacta ctgtttgcaa agtgataact tgccgtacac gttcggaggg  
 301 gggaccaagc tggaaataaa a

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena Kappa del anticuerpo 18H02 (SEQ ID NO: 40)

1 ettvtqspas lsmaigdkvt ircitstdid ddmnwfqqk gepkllise gntlrgvps  
 61 rfsqsgygtf fiftienmls edvadyyclq sdnlpytfgg gtkleik

10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo 22A02 (SEQ ID NO: 47)

1 caggtccaac tgcagcagcc tggggctgag ctggtgagggc ctgggacttc agtgaagttg  
 61 tccctgcaagg cttctggeta caccttcacc aactactgga tgcactgggt aaagcagagg  
 121 cctggacaag gccttgagtg gatcggaatg attgatacctt ctgatagtta tactaactac  
 181 aatccaaagt tcaagggtaa gccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac  
 241 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcgggtct attactgtgc aagaaactac  
 301 tctggggact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena pesada del anticuerpo 22A02 (SEQ ID NO: 48)

1 qvqlqqpgae lvrpgtsvkl sckasgtyft nywmhwvkqr pggglewigm idpsdsytny  
 61 npkfkqkatl tvdtssstay mqlssltted savyyccarny sgdywgggtt ltvss

15

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena Kappa del anticuerpo 22A02 (SEQ ID NO: 49)

```

1 gatgttttga tgacceaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc
61 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg
121 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctctgatct acaaagtttc caaccgattt
181 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcagggg cagatttcac actcaagatc
241 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattattgct ttcaagggtc atatgttccg
301 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa
    
```

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena Kappa del anticuerpo 22A02 (SEQ ID NO: 50)

```

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrrssqsiv hsgntylew ylqkpggspk lliykvsnrf
61 sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlqv yycfggsyvp wtfgggtkle ik
    
```

5 Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo 24C05 (SEQ ID NO: 53)

```

1 gaggtgcagc tgggtggaatc tgggggagggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc
61 tctctgtcag cctctggatt cactttcagt gactatgcca tgtcttgggt tgcagact
121 ccgaaaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtgatg gtggtactta cacctactat
181 ccagacaatg taaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caacctgtac
241 ctgcaaatga gccatctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagagaatgg
301 ggtgattacg acggatttga ctactggggc caaggcacca ctctecaggt ctctctcg
    
```

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena pesada del anticuerpo 24C05 (SEQ ID NO: 54)

```

1 evqlvesggg lvkpggslkl scaasgftfs dyamswvrt pekrlwvat isdggttyyy
10 61 pdnkvgrfti srdnaknly lqmshlkxed tamyycarew gdydgfdywg qgttltvss
    
```

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena Kappa del anticuerpo 24C05 (SEQ ID NO: 55)

```

1 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt
61 ctactttgtc gggcaagtca ggaaattagt ggttacttaa gctggcttca gcagaaacca
121 gatggaacta ttaaagcct gatctacgcc gcatccactt tagattctgg tgtcccaaaa
181 aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccacggcag ccttgagtct
241 gaagatcttg cagactatta ctgtctacaa tatgatagtt atccgtacac gttcggaggg
301 gggaccaage tggaaataaa a
    
```

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena Kappa del anticuerpo 24C05 (SEQ ID NO: 56)

```

1 diqmtqspss lsaslgervs ltcrasgeis gylswlqqkp dgtikrliya astldsgvpk
61 rfsgrsrgsd ysltigsles edladyyclg ydsypytfgg gtkleik
    
```

15 Las secuencias de aminoácidos que definen las regiones variables de cadena pesada de inmunoglobulina para los anticuerpos producidos en el Ejemplo 1 se alinean en la Figura 2. No se muestran las secuencias de péptido de señal amino terminal (para la expresión/secreción apropiada). CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, y CDR<sub>3</sub> (definición de Kabat) se identifican mediante recuadros. La Figura 3 muestra una alineación de las distintas secuencias CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, y CDR<sub>3</sub> para cada anticuerpo.

20 Las secuencias de aminoácidos que define en las regiones variables de cadena ligera de inmunoglobulina para los anticuerpos del Ejemplo 1 se alinean en la Figura 4. No se muestran las secuencias de péptido de señal amino terminal (para la expresión/secreción apropiada). CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, y CDR<sub>3</sub> se identifican mediante recuadros. La Figura 5 muestra una alineación de las distintas secuencias CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, y CDR<sub>3</sub> para cada anticuerpo.

La Tabla 1 es una tabla de concordancia que muestra la SEQ ID NO. de cada secuencia discutida en este Ejemplo.

Tabla 1

SEQ. ID NO.	Ácido nucleico o proteína
1	Región variable de cadena pesada de 04D01-ácido nucleico
2	Región variable de cadena pesada de 04D01-proteína
3	Región variable de cadena ligera (kappa) de 04D01-ácido nucleico
4	Región variable de cadena ligera (kappa) de 04D01-proteína
5	CDR <sub>1</sub> de cadena pesada de 04D01
6	CDR <sub>2</sub> de cadena pesada de 04D01
7	CDR <sub>3</sub> de cadena pesada de 04D01
8	CDR <sub>1</sub> de cadena ligera (kappa) de 04D01
9	CDR <sub>2</sub> de cadena ligera (kappa) de 04D01
10	CDR <sub>3</sub> de cadena ligera (kappa) de 04D01
11	Región variable de cadena pesada de 09D03-ácido nucleico
12	Región variable de cadena pesada de 09D03-proteína
13	Región variable de cadena ligera (kappa) de 09D03-ácido nucleico
14	Región variable de cadena ligera (kappa) de 09D03-proteína
15	CDR <sub>1</sub> de cadena pesada de 09D03
16	CDR <sub>2</sub> de cadena pesada de 09D03
17	CDR <sub>3</sub> de cadena pesada de 09D03
18	CDR <sub>1</sub> de cadena ligera (kappa) de 09D03
19	CDR <sub>2</sub> de cadena ligera (kappa) de 09D03
20	CDR <sub>3</sub> de cadena ligera (kappa) de 09D03
21	Región variable de cadena pesada de 11G01-ácido nucleico
22	Región variable de cadena pesada de 11G01-proteína
23	Región variable de cadena ligera (kappa) de 11G01-ácido nucleico



ES 2 566 602 T3

<b>SEQ. ID NO.</b>	<b>Ácido nucleico o proteína</b>
24	Región variable de cadena ligera (kappa) de 11G01-proteína
25	CDR <sub>1</sub> de cadena pesada de 11G01
26	CDR <sub>2</sub> de cadena pesada de 11G01
27	CDR <sub>3</sub> de cadena pesada de 11G01
28	CDR <sub>1</sub> de cadena ligera (kappa) de 11G01
9	CDR <sub>2</sub> de cadena ligera (kappa) de 11G01
29	CDR <sub>3</sub> de cadena ligera (kappa) de 11G01
30	Región variable de cadena pesada de 12A07-ácido nucleico
31	Región variable de cadena pesada de 12A07-proteína
32	Región variable de cadena ligera (kappa) de 12A07-ácido nucleico
33	Región variable de cadena ligera (kappa) de 12A07-proteína
34	CDR <sub>1</sub> de cadena pesada de 12A07
35	CDR <sub>2</sub> de cadena pesada de 12A07
36	CDR <sub>3</sub> de cadena pesada de 12A07
8	CDR <sub>1</sub> de cadena ligera (kappa) de 12A07
9	CDR <sub>2</sub> de cadena ligera (kappa) de 12A07
10	CDR <sub>3</sub> de cadena ligera (kappa) de 12A07
37	Región variable de cadena pesada de 18H02-ácido nucleico
38	Región variable de cadena pesada de 18H02-proteína
39	Región variable de cadena ligera (kappa) de 18H02-ácido nucleico
40	Región variable de cadena ligera (kappa) de 18H02-proteína
41	CDR <sub>1</sub> de cadena pesada de 18H02
42	CDR <sub>2</sub> de cadena pesada de 18H02
43	CDR <sub>3</sub> de cadena pesada de 18H02

ES 2 566 602 T3

<b>SEQ. ID NO.</b>	<b>Ácido nucleico o proteína</b>
44	CDR <sub>1</sub> de cadena ligera (kappa) de 18H02
45	CDR <sub>2</sub> de cadena ligera (kappa) de 18H02
46	CDR <sub>3</sub> de cadena ligera (kappa) de 18H02
47	Región variable de cadena pesada de 22A02-ácido nucleico
48	Región variable de cadena pesada de 22A02-proteína
49	Región variable de cadena ligera (kappa) de 22A02-ácido nucleico
50	Región variable de cadena ligera (kappa) de 22A02-proteína
51	CDR <sub>1</sub> de cadena pesada de 22A02
52	CDR <sub>2</sub> de cadena pesada de 22A02
36	CDR <sub>3</sub> de cadena pesada de 22A02
8	CDR <sub>1</sub> de cadena ligera (kappa) de 22A02
9	CDR <sub>2</sub> de cadena ligera (kappa) de 22A02
10	CDR <sub>3</sub> de cadena ligera (kappa) de 22A02
53	Región variable de cadena pesada de 24C05-ácido nucleico
54	Región variable de cadena pesada de 24C05-proteína
55	Región variable de cadena ligera (kappa) de 24C05-ácido nucleico
56	Región variable de cadena ligera (kappa) de 24C05-proteína
57	CDR <sub>1</sub> de cadena pesada de 24C05
58	CDR <sub>2</sub> de cadena pesada de 24C05
59	CDR <sub>3</sub> de cadena pesada de 24C05
60	CDR <sub>1</sub> de cadena ligera (kappa) de 24C05
61	CDR <sub>2</sub> de cadena ligera (kappa) de 24C05
62	CDR <sub>3</sub> de cadena ligera (kappa) de 24C05

Las secuencias de CDR de cadena pesada del anticuerpo monoclonal de ratón (definiciones de Kabat, Chothia, e IMGT) se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Kabat			
	CDR1	CDR2	CDR3
04D01	SHWLH (SEQ ID NO: 5)	<b>VLDP</b> SDFYSNYNQNF <b>KG</b> (SEQ ID NO: 6)	GLLSGDYAMDY (SEQ ID NO: 7)
09D03	TFGLSVG (SEQ ID NO: 15)	<b>HIWW</b> DDDKYYNP <b>ALKS</b> (SEQ ID NO: 16)	IGADALPFDY (SEQ ID NO: 17)
11G01	DHIIH (SEQ ID NO: 25)	<b>YIYPR</b> DGYIKYNE <b>KFKG</b> (SEQ ID NO: 26)	GYYYAMDY (SEQ ID NO: 27)
12A07	SYWMH (SEQ ID NO: 34)	<b>MIDP</b> SDVYTNYNP <b>KFKG</b> (SEQ ID NO: 35)	NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
18H02	TYGMS (SEQ ID NO: 41)	<b>WINTY</b> SGVPTY <b>ADDFKG</b> (SEQ ID NO: 42)	GRDGYQVAWFAY (SEQ ID NO: 43)
22A02	NYWMH (SEQ ID NO: 51)	<b>MIDP</b> SDSYTNYNP <b>KFKG</b> (SEQ ID NO: 52)	NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
24C05	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	<b>TISD</b> GGTYTYYP <b>DNVKG</b> (SEQ ID NO: 58)	EWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 59)
Chothia			
	CDR1	CDR2	CDR3
04D01	<b>GYTFTSH</b> (SEQ ID NO: 63)	DPSDFY (SEQ ID NO: 64)	GLLSGDYAMDY (SEQ ID NO: 7)
09D03	<b>GFSLSTFGL</b> (SEQ ID NO: 65)	-WWDDD (SEQ ID NO: 66)	IGADALPFDY (SEQ ID NO: 17)
11G01	<b>GYTFTDH</b> (SEQ ID NO: 67)	YPRDGY (SEQ ID NO: 68)	GYYYAMDY (SEQ ID NO: 27)
12A07	<b>GYTFSSY</b> (SEQ ID NO: 69)	DPSDVY (SEQ ID NO: 70)	NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
18H02	<b>GYTFTTY</b> (SEQ ID NO: 71)	NTYSGV (SEQ ID NO: 72)	GRDGYQVAWFAY (SEQ ID NO: 43)
22A02	<b>GYTFTNY</b> (SEQ ID NO: 73)	DPSDSY (SEQ ID NO: 74)	NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
24C05	<b>GFTFSDY</b> (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFYD (SEQ ID NO: 59)

ES 2 566 602 T3

IMGT			
	<b>CDR1</b>	<b>CDR2</b>	<b>CDR3</b>
04D01	GYTFTSHW (SEQ ID NO: 77)	LDPSDFYS (SEQ ID NO: 78)	<b>ARGLLSGDYAMDY</b> (SEQ ID NO: 79)
09D03	GFSLSTFGLS (SEQ ID NO: 80)	IWWDDDK (SEQ ID NO: 81)	<b>ARIGADALPFDY</b> (SEQ ID NO: 82)
11G01	GYTFTDHI (SEQ ID NO: 83)	IYPRDGYI (SEQ ID NO: 84)	<b>ARGYYYAMDY</b> (SEQ ID NO: 85)
12A07	GYTFSSYW (SEQ ID NO: 86)	IDPSDVYT (SEQ ID NO: 87)	<b>ARNYSGDY</b> (SEQ ID NO: 88)
18H02	GYTFTTYG (SEQ ID NO: 89)	INTYSGVP (SEQ ID NO: 90)	<b>ARGRDGYQVAWFAY</b> (SEQ ID NO: 91)
22A02	GYTFTNYW (SEQ ID NO: 92)	IDPSDSYT (SEQ ID NO: 93)	<b>ARNYSGDY</b> (SEQ ID NO: 88)
24C05	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	<b>AREWGDYDGFYD</b> (SEQ ID NO: 96)

Las secuencias de CDR de cadena ligera Kappa del anticuerpo monoclonal de ratón (definiciones de Kabat, Chothia, e IMGT) se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3**

Kabat/Chothia			
	<b>CDR1</b>	<b>CDR2</b>	<b>CDR3</b>
04D01	<b>RSSQSIVHSNGNTYLE</b> (SEQ ID NO: 8)	<b>KVSNRFS</b> (SEQ ID NO: 9)	<b>FQGSYVPWT</b> (SEQ ID NO: 10)
09D03	<b>RSSKLLHSNGNTYLY</b> (SEQ ID NO: 18)	<b>RMSNLAS</b> (SEQ ID NO: 19)	<b>MQHLEYPFT</b> (SEQ ID NO: 20)
11G01	<b>RSSQSIVHSIGNTYLE</b> (SEQ ID NO: 28)	<b>KVSNRFS</b> (SEQ ID NO: 9)	<b>FQGSHPFT</b> (SEQ ID NO: 29)
12A07	<b>RSSQSIVHSNGNTYLE</b> (SEQ ID NO: 8)	<b>KVSNRFS</b> (SEQ ID NO: 9)	<b>FQGSYVPWT</b> (SEQ ID NO: 10)
18H02	<b>ITSTDIDDDMN</b> (SEQ ID NO: 44)	<b>EGNTRLP</b> (SEQ ID NO: 45)	<b>LQSDNLPYT</b> (SEQ ID NO: 46)
22A02	<b>RSSQSIVHSNGNTYLE</b> (SEQ ID NO: 8)	<b>KVSNRFS</b> (SEQ ID NO: 9)	<b>FQGSYVPWT</b> (SEQ ID NO: 10)
24C05	<b>RASQEISGYLS</b> (SEQ ID NO: 60)	<b>AASTLDS</b> (SEQ ID NO: 61)	<b>LQYDSYPYT</b> (SEQ ID NO: 62)

ES 2 566 602 T3

IMGT			
	CDR1	CDR2	CDR3
04D01	QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 97)	KVS	FQGSYVPWT (SEQ ID NO:10)
09D03	KSLLSNGNTY (SEQ ID NO: 98)	RMS	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 20)
11G01	QSIVHSIGNTY (SEQ ID NO: 99)	KVS	FQGSHPFT (SEQ ID NO: 29)
12A07	QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 97)	KVS	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
18H02	TDIDDD (SEQ ID NO: 100)	EGN	LQSDNLPYT (SEQ ID NO: 46)
22A02	QSIVHSNGNTY (SEQ ID NO: 97)	KVS	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
24C05	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)

En las Tablas 2 y 3, las secuencias de CDR más largas para la cadena pesada y la cadena ligera de inmunoglobulina se muestran en **negrita**.

5 Para crear las secuencias de anticuerpo de cadena pesada o kappa completa, cada secuencia variable anterior se combina con su respectiva región constante. Por ejemplo, una cadena pesada completa comprende una secuencia variable pesada seguida por la secuencia constante de cadena pesada de IgG1 o IgG2b murina y una cadena kappa completa comprende una secuencia variable kappa seguida por la secuencia constante de cadena ligera kappa murina.

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región constante de cadena pesada de IgG1 murina (SEQ ID NO: 102)

```

1  gccaaaacga  cacccccatc  tgtctatcca  ctggcccctg  gatctgctgc  ccaaactaac
61  tccatggtga  ccttgggatg  cctgggtcaag  ggctatttcc  ctgagccaagt  gacagtgacc
121  tggaaactctg  gatccctgtc  cagcgggtgtg  cacaccttcc  cagctgtcct  gcagtctgac
181  ctctacactc  tgagcagctc  agtgactgtc  ccctccagca  cctggcccag  ccagaccgtc
241  acctgcaacg  ttgcccaccc  ggccagcagc  accaaggtgg  acaagaaaat  tgtgcccagg
301  gattgtggtt  gtaagccttg  catatgtaca  gtcccagaag  tatcatctgt  ctccatcttc
361  cccccaaagc  ccaaggatgt  gctcaccatt  actctgactc  ctaaggteac  gtgtgtttgtg
421  gtagacatca  gcaaggatga  tcccggagtc  cagttcagct  ggttttaga  tgatgtggag
481  gtgcacacag  ctgagacgca  accccgggag  gagcagttca  acagcacttt  ccgctcagtc
541  agtgaacttc  ccatcatgca  ccaggactgg  ctcaatggca  aggagttcaa  atgcagggtc
601  aacagtgcag  ctttccctgc  ccccatcgag  aaaaccatct  ccaaaaccaa  aggcagaccg
661  aaggctccac  aggtgtacac  cattccacct  cccaaggagc  agatggccaa  ggataaagtc
721  agtctgacct  gcatgataac  agacttcttc  cctgaagaca  ttactgtgga  gtggcagtg
781  aatgggcagc  cagcggagaa  ctacaagaac  actcagecca  tcatggacac  agatggctct
841  tacttegtct  acagcaagct  caatgtgcag  aagagcaact  gggaggcagg  aaatactttc
901  acctgctctg  tgttacatga  gggcctgcac  aaccaccata  ctgagaagag  cctctcccac
961  tctcctgcta  aa

```

Secuencia de proteína que define la región constante de cadena pesada de IgG1 murina (SEQ ID NO: 103)

```

1  akttppsvyp  lapgsaaqtn  smvtlgclvk  gyfpepvtvt  wnsghlssgv  htfpavllqsd
61  lytlsssvtv  psstwpsqtv  tcnvahpass  tkvdkkivpr  dcgckpcict  vpevssvfif
121  ppkpkdvlti  tltpkvtcvv  vdiskddpev  qfswfvddve  vhtaqtqpre  eqfnstfrsv
181  selpimhqdw  lngkefkcrv  nsaafpapie  ktisktkgrp  kapqvytipp  pkeqmakdkv
241  sltcmidff  peditvewqw  ngqpaenykn  tqpimtdggs  yfvysklnvq  ksnweagntf
301  tcsvlheglh  nhhtekslsh  spgk

```

5 Secuencia de ácido nucleico que codifica la región constante de cadena pesada de IgG2b murina (SEQ ID NO: 104)

```

1  gccaaaacaa  cacccccatc  agtctatcca  ctggcccctg  ggtgtggaga  tacaactggt
61  tctctgtgta  ctctgggatg  cctgggtcaag  ggctacttcc  ctgagtcagt  gactgtgact
121  tggaaactctg  gatccctgtc  cagcagtggtg  cacaccttcc  cagctctcct  gcagtctgga
181  ctctacacta  tgagcagctc  agtgactgtc  ccctccagca  cctggccaag  tcagaccgtc
241  acctgcagcg  ttgctcacc  agccagcagc  accacgggtg  acaaaaaact  tgagcccagc
301  gggcccattt  caacaatcaa  ccctgtcct  ccatgcaagg  agtgtcacia  atgcccagct

```

ES 2 566 602 T3

361 cctaaoctcg aggggtggacc atccgtcttc atcttccctc caaatatcaa ggatgtactc  
421 atgatctccc tgacacccaa ggtcacgtgt gtggtggtgg atgtgagcga ggatgaccca  
481 gacgtccaga tcagctggtt tgtgaacaac gtggaagtac acacagctca gacacaaacc  
541 catagagagg attacaaacag tactatccgg gtggtcagca ccctcccat ccagcaccag  
601 gactggatga gtggcaagga gttcaaatgc aaggtaaca acaaagacct cccatcacc  
661 atcgagagaa ccatctcaa aattaaagg ctagtcagag ctccacaagt atacatcttg  
721 ccgccaccag cagagcagtt gtccaggaaa gatgtcagtc tcaactgcct ggtcgtgggc  
781 ttcaaccctg gagacatcag tgtggagtgg accagcaatg ggcatacaga ggagaactac  
841 aaggacaccg caccagtcct agactctgac ggttcttact tcatatatag caagctcaat  
901 atgaaaacaa gcaagtggga gaaaacagat tccttctcat gcaacgtgag acacgagggg  
961 ctgaaaaatt actaacctgaa gaagaccatc tcccggtctc cgggtaaa

Secuencia de proteína que define la región constante de cadena pesada de IgG2b murina (SEQ ID NO: 105)

1 akttppsryp lapgcgdttg ssvtlqclvk gyfpevtvt wnsqslsssv htfpallqsg  
61 lytmsssvtv psstwpsqtv tcvahpass ttvdkkleps gpistinpcp pckechkcpa  
121 pnleggpsvf ifppnikdvl misltpkvtc vvdvseddp dvqiswfvnn vevhtaqtqt  
181 hredynstir vvstlpihq dwmsgkefkc kvnnkdipsp iertiskikg lvrappvyil  
241 pppaeqlsrk dvsltclvvg fnpgdisvew tsnghteeny kdtapvldsd gsyfiyskln  
301 mktskwektd sfsenvrheg lknyylkkti srspgk

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región constante de cadena ligera kappa murina (SEQ ID NO: 106)

1 cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc tcccaccat ccagtgagca gttaacatct  
61 ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac aacttctacc ccagagacat caatgtcaag  
121 tggagattg atggcagtga acgacaaaat ggtgtcctga acagttggac tgatcaggac  
181 agcaaagaca gcacctacag catgagcagc accctacat tgaccaagga cgagtatgaa  
241 cgacataaca gctatacctg tgagccact cacaagacat caacttcacc cattgtcaag  
301 agcttcaaca ggaatgagtg t

5

## ES 2 566 602 T3

Secuencia de proteína que define la región constante de cadena ligera kappa murina (SEQ ID NO: 107)

```

1  radaaptvsi fppsseqqlts ggasvvcfln nfyprdinvk wkidgserqn gvlnswtdqd
61  skdstysmss tltltkdeye rhnsytceat hktstspivk sfnrnec
    
```

5 Las siguientes secuencias representan las secuencias de cadena pesada y ligera de longitud completa reales o contempladas (es decir, que contienen las secuencias de las regiones tanto variable como constante) para cada anticuerpo descrito en este Ejemplo. Las secuencias de señal para la secreción apropiada de los anticuerpos también se incluyen en el extremo 5' de las secuencias de ADN o en el extremo amino terminal de las secuencias de proteína. Las secuencias de región variable se pueden ligar a otras secuencias de región constante, para producir las cadenas pesada y ligera de IgG de longitud completa activas.

10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de cadena pesada de longitud completa (región variable de cadena pesada y región constante de IgG1) de 04D01 (SEQ ID NO: 108)

```

1  atgggatgga gctgtatcat tgtcctcttg gtatcaacag ctacaggtgt ccactcccag
61  gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc
121 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccagc cactgggttg actgggtgaa gcagaggcct
181 ggacaaggcc ttgagtggat cggagtgctt gatccttctg atttttatag taactacaat
241 caaaacttca agggcaaggc cacattgact gtāgacacat cctccagcac agcctacatg
301 cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcacg aggcctacta
361 tccggggact atgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctcagcc
421 aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccctggat ctgctgecca aactaactcc
481 atgggtgacc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccaagtac agtgacctgg
541 aactctggat ccctgtccag cgggtgtgcac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc
601 tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcca gaccgtcacc
661 tgcaacgttg cccaccggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gcccagggat
721 tgtggttgta agccttgcac atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc
781 ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta
841 gacatcagca aggatgatcc cgaggctccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggagggtg
901 cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt
961 gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaatg cagggccaac
1021 agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag
1081 gctccacagg tgtacacat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt
1141 ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat
1201 gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccata tggacacaga tggctcttac
1261 ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc
1321 tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct
1381 cctggtaaa
    
```



ES 2 566 602 T3

Secuencia de proteína que define la secuencia de cadena pesada de longitud completa (región variable de cadena pesada y región constante de IgG1) de 04D01 (SEQ ID NO: 109)

```

1  mgwsciivll  vstatgvhsq  vqlqqpgaell  vrpqtsvklk  ckasgytfts  hwlhwvkqrp
61  ggglewigvl  dpsdfysnyn  qnfkgkatlt  vdtssstaym  qlssltseds  avyyccargll
121 sgdyamdywg  qgtsvtvssa  ktppsvypl  apgsaaqtns  mvtlgclvkg  yfpepvtvtw
181 nsgslssgvh  tfpavlqsdll  ytlsssvtvp  sstwpsqtv  cnvahpasst  kvdkkivprd
241 cgckpcictv  pevssvfifp  pkpkdvltit  ltpkvtcvkv  diskddpevq  fswfvddvev
301 htaqtqpre  qfnstfrsvs  elpimhqdl  ngkefkcrvn  saafpapie  tisktkgrp
361 apqvytippp  keqmakdkvs  ltcmitdffp  editvewqwn  gqpaenyknt  qpimdtgtsy
421 fvysklvqk  snweagntft  csvlheglhn  hhtekslshs  pgk

```

5 Secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de cadena ligera de longitud completa (región variable y región constante de cadena kappa) de 04D01 (SEQ ID NO: 110)

```

1  atgaagttgc  ctgtaggct  gttgggtgctg  atgttctgga  ttcctgcttc  cagcagtgat
61  gttttgatga  cccaaattcc  actctccctg  cctgtcagtc  ttggagatca  agcctccatc
121 tcttgcagat  ctagtcagag  cattgtacat  agtaatggaa  acacctattt  agaatggtag
181 ctgcagaaac  caggccagtc  tccaaagtcc  ctgatctaca  aagtttctaa  ccgattttct
241 ggggtcccag  acaggttcag  tggcagtgga  tcagggacag  atttcacact  caagatcagc
301 agagtggagg  ctgaggatct  gggagtttat  tactgctttc  aaggttcata  tgttccgtgg
361 acgttcgggtg  gaggcaccaa  gctggaaatc  aaacgggctg  atgctgcacc  aactgtatcc
421 atcttcccac  catccagtga  gcagttaaca  tctggagggtg  cctcagtcgt  gtgcttcttg
481 aacaacttet  accccagaga  catcaatgtc  aagtggaaga  ttgatggcag  tgaacgacaa
541 aatgggtgtcc  tgaacagttg  gactgatcag  gacagcaaag  acagcaccta  cagcatggagc
601 agcacctca  cattgaccaa  ggacgagtat  gaacgacata  acagctatac  ctgtgaggcc
661 actcacaaga  catcaacttc  acccattgtc  aagagcttca  acaggaatga  gtgt

```

Secuencia de proteína que define la secuencia de cadena ligera de longitud completa (región variable y región constante de cadena kappa) de 04D01 (SEQ ID NO: 111)

```

1  mklpvrllvl  mfwipasssd  vlmtqiplsl  pvsldqasi  scrssqsivh  sngntylewy
61  lqkpgqspks  liykvsnrfs  gvpdrfsgsg  sgtdftlkis  rveaedlgvy  ycfqgsyvpw
121 tfgggklei  kradaaptvs  ifppsseqlt  sggasvvcfl  nnfyprdin  kwkidgserq
181 ngvlswtdq  dskdstysms  stlttkdey  erhnsytcea  thktstspiv  ksfnrnc

```

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de cadena pesada de longitud completa (región variable de cadena pesada y región constante de IgG2b) de 09D03 (SEQ ID NO: 112)

```

1 atgggcagge ttacttcttc attcctgtta ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag
61 gttactctaa aagagtctgg cctcgggata ttgcgccct cccagaccct cagtctgact
121 tgttctttct ctgggttttc actgagcact tttggtttga gtgtaggctg gattcgtcag
181 ccttcagga agggtctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatga taagtactat
241 aaccagccc ttaagagtcg gtcacaatc tccaaggata cctccaaaaa ccaggtatc
301 ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaataggg
361 gcggacgccc ttccttttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctcagcc
421 aaaacaacac ccccatcagt ctatccactg gccctgggt gtggagatac aactggttcc
481 tccgtgacct ctgggtgect ggtcaagggg tacttccctg agccagtgac tgtgacttgg
541 aactctggat cctgtccag cagtgtgac accttcccag ctctcctgca gtctggactc
601 tacactatga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggccaagtea gaccgtcacc
661 tgcagcgttg ctcaccagc cagcagcacc acggtggaca aaaaacttga gcccagggg
721 cccatttcaa caatcaacce ctgtcctcca tgaaggagt gtcacaaatg cccagctcct
781 aacctcgagg gtggaccatc cgtcttcatc ttcctccaa atatcaagga tgtactcatg
841 atctccctga cacccaaggt cacgtgtgtg gtgggtgatg tgagcgagga tgaccagac
901 gtccagatca gctggttgt gaacaacgtg gaagtacaca cagctcagac acaaaccat
961 agagaggatt acaacagtac tatccgggtg gtcagcacc tcccatcca gcaccaggac
1021 tggatgagt gcaaggagt caaatgcaag gtgaacaaca aagacctccc atcaaccatc
1081 gagagaacca tctcaaaaat taaagggcta gtcagagctc cacaagtata cactttgccg
1141 ccaccagcag agcagttgtc caggaaagat gtcagtctca cttgcctggt cgtgggcttc
1201 aaccctggag acatcagttg ggagtggacc agcaatgggc atacagagga gaactacaag
1261 gacaccgcac cagttcttga ctctgacggt tcttacttca tatatagcaa gctcaatag
1321 aaaacaagca agtgggagaa aacagattcc ttctcatgca acgtgagaca cgagggtctg
1381 .aaaattact acctgaagaa gaccatctcc cggctctcgg gtaaa

```

5 Secuencia de proteína que define la secuencia de cadena pesada de longitud completa (región variable de cadena pesada y región constante de IgG2b) de 09D03 (SEQ ID NO: 113)

```

1 mgrltssfl1 livpayvlsq vtikesgpgi lrpsqtlslt csfsgfslst fglsvgwirq
61 psgkglewla hiwdddkyy npalksrkti skdtsknqvf lkianvdtad tatyycarig
121 adalpfdywg qgttltvssa ktppsvypl apgcgdtts svtsgclvkg yfpepvtvtw
181 nsgslsssvh tfpallqsgl ytmsssvtvp sstwpsqtvt csvahpasst tvdkklepsg
241 pistinpcpp ckechkcpap nleggpsvfi fppnikdvlm isltpkvtecv vdvdseddpd
301 vqiswfvnnv evhtaqtqth redynstirv vstlpiqhqd wmsgkefkck vnnkdlpspi
361 ertiskikgl vrapqvylp ppaeqlsrkd vsltclvvgf npgdisvewt snghteenyk
421 dtapvldsdg syfiysklm ktskwktds fscnvrhegl knyylkkttis rspgk

```

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de cadena ligera de longitud completa (región variable y región constante de cadena kappa) de 09D03 (SEQ ID NO: 114)

```

1 atgaggtgcc tagctgagtt cctggggctg cttgtgctct ggatccctgg agccattggg
61 gatattgtgt tgactcagac tgcaccctct gtacctgtca ctcttgaga gtcagtatcc
121 atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaaacacta cttgtattgg
181 ttctctcaga ggccaggcca gtctcctcag ctcttgatat atcggatgtc caaccttgcc
241 tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc
301 agtaagagtgg aggctgagga tgtgggtggt tattactgta tgcaacatct agaatatcct
361 ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaacggg ctgatgctgc accaactgta
421 tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc
481 ttgaacaact tctaccccag agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga
541 caaaatgggtg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg
601 agcagcaccc tcacattgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag
661 gccactcaca agacatcaac ttcaccatt gtcaagaget tcaacaggaa tgagtgt

```

5 Secuencia de proteína que define la secuencia de cadena ligera de longitud completa (región variable y región constante de cadena kappa) de 09D03 (SEQ ID NO: 115)

```

1 mrclaeflgl lvlwipgaig divltqtaps vpvtpgesvs iscrssksll hsnngntylyw
61 flqrpgqspq lliyrmsnla sgvpdrfsgs gsgtaftlri srveaedvgv yycmqhleyyp
121 ftfgsgtkle ikradaaptv sifppsseq1 tsggasvvcf innfyprdin vkwkidgser
181 qngvlnswtd qdskdstysm sstl1tlkde yerhnsytce athktstspi vksfnrnc

```

Secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de cadena pesada de longitud completa (región variable de cadena pesada y región constante de IgG1) de 11G01 (SEQ ID NO: 116)

```

1 atggaatgga gctgggtctc tctcttcttc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccaactcccag
61 gttcagctgc aacagtctga cgctgagttg gtgaaacctg gagcttcagt gaagatatcc
121 tgcaaggttt ctggctacac ctctactgac catattattc actggatgaa gcagaggcct
181 gaacagggcc tggaatggat tggatatatt tatcctagag atggttatat taagtacaat
241 gagaagttca agggcaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg
301 caggtcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt tctgtgcaag gggttactat
361 tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctcagc caaaaagaca
421 cccccatctg tctatccact ggccccctgga tctgtgccc aaactaactc catggtgacc
481 ctgggatgcc tggtaagggt ctatttccct gagccagtga cagtgaacctg gaactctgga
541 tccctgtcca gcggtgtgca caccttccca gctgtcctgc agtctgacct ctacactctg
601 agcagctcag tgactgtccc ctccagcacc tggcccagcc agaccgtcac ctgcaacgtt
661 gccaccccg ccagcagcac caaggtggac aagaaaattg tgcccaggga ttgtggtgt
721 aagccttga tatgtacagt ccagaagta tcatctgtct tcatcttccc cccaaagccc

```

ES 2 566 602 T3

781 aaggatgtgc tcaccattac tctgactcct aaggtcacgt gtgttggtt agacatcagc  
 841 aaggatgate ccgaggcca gttcagctgg tttgtagatg atgtggaggt gcacacagct  
 901 cagacgcaac cccgggagga gcagttcaac agcactttcc gctcagtcag tgaacttccc  
 961 atcatgcacc aggactggct caatggcaag gagttcaaat gcagggtcaa cagtgcagct  
 1021 tteccctgccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag gcagacegaa ggctccacag  
 1081 gtgtacacca ttccacctcc caaggagcag atggccaagg ataaagtcag tctgacctgc  
 1141 atgataacag acttcttccc tgaagacatt actgtggagt ggcagtgga tgggcagcca  
 1201 ggggagaact acaagaacac tcagccatc atggacacag atggetetta ctctgtctac  
 1261 agcaagctca atgtgcagaa gagcaactgg gaggcaggaa atactttcac ctgctctgtg  
 1321 ttacatgagg gcctgeaaca ccaccatact gagaagagcc tctcccactc tctggtaaa

Secuencia de proteína que define la secuencia de cadena pesada de longitud completa (región variable de cadena pesada y región constante de IgG1) de 11G01 (SEQ ID NO: 117)

1 mewswvslff lsvttgvhsq vqlqqsdael vkpgasvkis ckvsgytftd hiihwmkqrp  
 61 eqglewigyi yprdgyikyn ekfkakatlt adkssstaym qvnsltseds avyfcargyy  
 121 yamdywgggt svtvssakt ppsvyplapg saaqtmsmt lgclvkgyfp epvtvtwnsg  
 181 slssgvhtfp avlqsdlytl sssvtvpsst wpsqvtcenv ahpasstkvd kkivprdcgc  
 241 kpcictvpev ssvfifppkp kdvltitltp kvtevvdis kddpevqfsw fvddvevhta  
 301 qtqpreeqfn stfrsvselp imhqdwlnqk efkcrvnsaa fpapiektis ktkgrpkapq  
 361 vytippkqek makdkvsltc mitdffpedi tvewqwnqgp aenykntqpi mtdgtsyfyv  
 421 sklnvqksnw eagntftcsv lheglhnhht ekslshspgk

5 Secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de cadena ligera de longitud completa (región variable y región constante de cadena kappa) de 11G01 (SEQ ID NO: 118)

1 atgaagtgc ctgtaggct gttggtgctg atgttctgga ttccctgctc cagaagtgat  
 61 gttttgatga cccaaactcc actctcccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc  
 121 tcttgagat ctagtcagag cattgtacat agtattggaa acacctattt agaatggtac  
 181 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttcaa ccgattttct  
 241 ggggtcccag agaggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacact caagatcagc  
 301 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgettte aaggttcaca tgttccattc  
 361 acgttcggct cggggacaaa gttggaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc  
 421 atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg  
 481 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgaaga ttgatggcag tgaacgacaa  
 541 aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc  
 601 agcaccctca cgttgacaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc  
 661 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt

Secuencia de proteína que define la secuencia de cadena ligera de longitud completa (región variable y región constante de cadena kappa) de 11G01 (SEQ ID NO: 119)

1 mklpvrllvl mfwipasrsd vlmtqtplsl pvslgdqasi scrssqsivh signtylewy  
 61 lqkpgqspk1 liykvsnrfs gvperfsqsg sgtdfstkis rveaedlgvy ycfqgshvpf  
 121 tfgsgtklei kradaaptvs ifppsseqlt sggasvvcfl nnfypkdiv kwkidgserq  
 181 ngvlinswdq dskdstysms stltltkdey erhnsytcea thktstspiv ksfnrnc

10

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de cadena pesada de longitud completa (región variable de cadena pesada y región constante de IgG1) de 12A07 (SEQ ID NO: 120)

```

1 atgggatgga gctgtatcat tgcctcttg gtatcaacag ctacatgtgt ccactcccag
61 gtccaactgc tgcagcctgg ggctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc
121 tgcaagactt ctggctacac cttctccagc tactggatgc actgggtaaa gcagaggcct
181 ggacaaggcc ttgagtggat cggaatgatt gatccttctg atgtttatac taactacaat
241 ccaaagtcca agggcaagge cacattgact gttgacacat cctccagcac agcctacatg
301 cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactactct
361 ggggactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagccaaaac gacaccccca
421 tetgtctatc cactggcccc tggatctgct gcccuaacta actccatggt gaccctggga
481 tgcttggtca agggctatth cctgagcca gtgacagtga cctggaactc tggatccctg
541 tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagtctg acctetacac tctgagcagc
601 tcagtgactg tcccctccag cacctggccc agccagaccg tcacctgcaa cgttgcccac
661 ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgtgcca gggattgtgg ttgtaagcct
721 tgcataatgta cagtcccaga agtatcatct gtcttcatct tcccccaaaa gcccaggat
781 gtgctcacca ttactctgac tccaaagtc acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat
841 gatccccgagg tccagttcag ctggtttgta gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg
901 caccccggg aggagcagtt caacagcact tcccgctcag tcagtgaact tcccatcatg
961 caccaggact ggctcaatgg caaggagttc aatgcaggg tcaacagtgc agctttcct
1021 gcccccatcg agaaaacat ctccaaaacc aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac
1081 accattccac ctcccaagga gcagatggcc aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata
1141 acagacttct tcctgaaga cattactgtg gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag
1201 aactacaaga aactcagcc catcatggac acagatggct cttacttctg ctacagcaag
1261 ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca ggaaataact tcacctgctc tgtgttacat
1321 gagggcctgc acaaccacca tactgagaag agcctctccc actctctctg taaa

```

5 Secuencia de proteína que define la secuencia de cadena pesada de longitud completa (región variable de cadena pesada y región constante de IgG1) de 12A07 (SEQ ID NO: 121)

```

1 mgwsciivll vstatcvhsq vqllqpgael vrpgtsvkls cktscytfss ywmhwvkqrp
61 gqglewigmi dpsdvytnyn pkfkgkatlt vdtssstaym qlssltseds avyyecarnys
121 gdywgqgttl tvssaktpp svyplapgsa aqtnsmvtlg clvkgyfpep vtvtwnsgsl
181 ssgvhtfpav lqsdlytlss svtvpsstwp sqvtcnvah passtkvdkk ivprdcgckp
241 cictvpevss vfifppkpkd vltitltpkv tcvvvdiskd dpevqfswfv ddvevhtaqt
301 qpreeqfnst frsvselpim hqdwlngkef kcrvnsaafp apiektiskt kgrpkapqvy
361 tippkeqma kdkvsltcmi tdfpeditv ewqwnqpaee nykntqpimd tdgsyfvysk
421 lnvqksnwēa gntftcsvg h eglhnhhtek slshspgk

```

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de cadena ligera de longitud completa (región variable y región constante de cadena kappa) de 12A07 (SEQ ID NO: 122)

```

1 atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcttgcttc cagcagtgat
61 gttttgatga cccaaattcc .actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc
121 tctttagatg ctagtcagag cattgtccat agtaatggaa acacctattt agaatggtac
181 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttcaa ccgattttet
241 ggggtcccag acaggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacact caagatcagc
301 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgctttc aaggttcata tgttccgtgg
361 acgttcgggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc
421 atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg
481 aacaacttct accccagaga catcaatgtc aagtggaaaga ttgatggcag tgaacgacaa
541 aatgggtgccc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc
601 agcaccctca cattgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc
661 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt

```

5 Secuencia de proteína que define la secuencia de cadena ligera de longitud completa (región variable y región constante de cadena kappa) de 12A07 (SEQ ID NO: 123)

```

1 mklpvrlvl mfwipasssd vlmtqiplsl pvsldqasi scrssqsivh sngntylewy
61 lqkpgqspkl liykvsnrfs gvpdrfsgsg sgtdfllkis rveaedlgvy ycfqgsyvpw
121 tfgggtklei kradaaptvs ifppsseqlt sggasvvcfl nnfyprdinw kwkidgserq
181 ngvlinswtdq dskdstysms stltlkdey erhnsytcea thktstspiv ksfnrnec

```

Secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de cadena pesada de longitud completa (región variable de cadena pesada y región constante de IgG1) de 18H02 (SEQ ID NO: 124)

```

1 atgggttggc tgtggaactt gctattcctg atggcagctg cccaaagtgc ccaagcacag
61 atccagttgg tacagtctgg acctgaactg aagaagcctg gagaggcagt caagatctcc
121 tgcaagtctt ctgggtatac cttcacaacc tatggaatga gctgggtgaa acaggctcca
181 ggaagggtct taaagtggat gggctggata aacacctact ctggagtgcc aacatatgct
241 gatgacttca agggacgggt tgccttctct ttggaatcct ctgccagcac tgcctatttg
301 cagatcaaca acctcaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcaag agggaggat

```

ES 2 566 602 T3

361 ggttaccaag tggcctgggt tgcttactgg ggccaaggga cgctggtcac tgtctctgca  
 421 gccaaaacga cccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccāaaactaac  
 481 tccatgggtga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc  
 541 tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgt cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac  
 601 ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag ccagaccgtc  
 661 acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgcccagg  
 721 gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt ctcatcttc  
 781 cccccaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggteac gtgtgtttgtg  
 841 gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag  
 901 gtgcacacag ctcāgācgcā accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgetcagtc  
 961 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttaa atgcagggtc  
 1021 aacagtgacg ctttcccctg ccccatcgag aaaaccatct ccaaaacca aggcagaccg  
 1081 aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc  
 1141 agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg  
 1201 aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagecca tcatggacac agatggctct  
 1261 tacttctgtc acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc  
 1321 acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac  
 1381 tctctggtā atga

Secuencia de proteína que define la secuencia de cadena pesada de longitud completa (región variable de cadena pesada y región constante de IgG1) de 18H02 (SEQ ID NO: 125)

1 mgwlwnllfl maaagsaqaq iqlvqsgpel kkpgeavkis ckssgytftt ygmswvkqap  
 61 gralkwmgwi ntysgvptya ddfkgrfafs lessastayl qinnlknedt atyfcargrd  
 121 gyqvawfayw gqgtlvtvsa akttppsvyp lapgsaaqtn smvtlgclvk gyfpepvtvt  
 181 wnsghslssgv htfpavlqsd lytlsssvtv psstwpsqtv tcnvahpass tkvdkkivpr  
 241 dcgckpcict vpevssvfif ppkpkdvlti tltpkvtcvv vdiskddpev qfswfvddve  
 301 vhtaqtqpre eqfnstfrsv selpimhqdw lngkefkcrv nsaafpapie ktisktkgrp  
 361 kapqvtytipp pkeqmakdkv sltcmittdff peditvewqw ngqpaenykn tqpimtdggs  
 421 yfvysklnvq ksnweagntf tcsvlheglh nhhtekslsh spgk

5 Secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de cadena ligera de longitud completa (región variable y región constante de cadena kappa) de 18H02 (SEQ ID NO: 126)

1 atgttctcac tagctcttct cctcagtctt cttctcctct gtgtctctga ttctagggca  
 61 gaaacaactg tgaccagtc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga taaagtcacc  
 121 atcagatgca taaccagcac tgatattgat gatgatatga actggttcca gcagaagcca  
 181 ggggaacctc ctaagctcct tatttcagaa ggcaatactc ttcgtcctgg agtcccaccc  
 241 cgattctccg gcagtggeta tggtagatgat tttatcttta caattgaaaa catgetctct  
 301 gaagatgttg cagattacta ctgtttgcaa agtgataact tgccgtacac gttcggaggg  
 361 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca  
 421 tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac  
 481 cccagagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tgggtctctg  
 541 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcaca  
 601 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca  
 661 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag

ES 2 566 602 T3

Secuencia de proteína que define la secuencia de cadena ligera de longitud completa (región variable y región constante de cadena kappa) de 18H02 (SEQ ID NO: 127)

```

1 mfsllallisl lllevsdsra ettvtqspas lsmaigdkvt ircitstdid ddmnwfqgkp
61 geppkllise gntlrpgvps rfsqsgygtf fiftienmls edvadyyclq sdnlpytfgg
121 gtkleikrad aaptvsifpp sseqltsgga svvcflnnfy prdinvkwi dgserqngvl
181 nswtdqdskd stysmsstlt ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn r nec

```

5 Secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de cadena pesada de longitud completa (región variable de cadena pesada y región constante de IgG1) de 22A02 (SEQ ID NO: 128)

```

1 atgggatgga gctgtatcat tgtcctcttg gtatcaacag ctacaggtgt ccaactcccag
61 gtccaactgc agcagcctgg ggctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc
121 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccaac tactggatgc actgggtaaa gcagaggcct
181 ggacaaggcc ttgagtggat cggaatgatt gatccttctg atagttatac taactacaat
241 ccaaagtcca agggtaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg
301 cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactactct
361 ggggactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagccaaaac gacaccccca
421 tctgtctatc cactggcccc tggatctgct gcccaacta actccatggt gaccctggga
481 tgcttggtca agggctatct ccctgagcca gtgacagtga cctggaactc tggatccctg
541 tccagcggtg tgcacacctt cccagctgct ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc
601 tcagtgactg tcccctccag cacctggccc agccagaccg tcacctgcaa cgttgcccac
661 ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgtgcccà gggattgtgg ttgtaagcct
721 tgcatatgta cagtcaccaga agtatcatct gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat
781 gtgctcacca ttactctgac tcctaaggct acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat
841 gatcccagag tccagttcag ctggtttcta gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg
901 caaccccggg aggagcagtt caacagcact tcccgctcag tcagtgaact tcccacatg
961 caccaggact ggctcaatgg caaggagttc aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct
1021 gcccccatcg agaaaacat ctccaaaacc aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac
1081 accattccac ctcccaagga gcagatggcc aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata
1141 acagacttct tcctgaaga cattactgtg gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag
1201 aactacaaga aactcagcc catcatggac acagatggct cttacttcct ctacagcaag
1261 ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca ggaaataact tcacctgctc tgtgttacat
1321 gagggcctgc acaaccacea tactgagaag agcctctecc actctctctg taaa

```

Secuencia de proteína que define la secuencia de cadena pesada de longitud completa (región variable de cadena pesada y región constante de IgG1) de 22A02 (SEQ ID NO: 129)

```

1 mgwsciivll vstatgvhsq vqlqqpgael vrpqtsvklc ckasgytftn ywmhwvkqrp
61 ggglewigmj dpsdsytyn pkfkgkatlt vdtssstaym qlssltseas avyyecarnys
121 gdywgggttl tvssaktpp svyplapgsa agtnsmvtlg clvkgyfpep vtvtwnsgsl
181 ssgvhtfpav lqsdltylss svtvpsstwp sqvtcnvah passtkvdck ivprdcgckp
241 cictvpevss vfifppkpkd vltitltpkv tcvvdiskd dpevqfswfv ddvevhtaqt
301 qpreeqfnst frsvselpim hqdwlngkef kcrvnsaafp apiektiskt kgrpkapqvy
361 tippkqema kdkvsltcmi tdffpeditv ewqwnqppae nykntqpimd tdgsyfvysk
421 lnvqksnwea gntftcsvlh eglhnhhtek slshspgk

```



## ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de cadena ligera de longitud completa (región variable y región constante de cadena kappa) de 22A02 (SEQ ID NO: 130)

```
1 atgaagttgc ctgtaggct gttggtgctg atggttctgga ttctgcttc cagcagtgat
61 gttttgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc
121 tcttgcatat ctatgcagag cattgtacat agtaatggaa acacctatctt agaatggtac
181 ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct
241 ggggtcccag acaggttcag tggcagtggg tcagggacag atttcacact caagatcagc
301 agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tattgctttc aaggttcata tgttccgtgg
361 acgttcgggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc
421 atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg
481 aacaacttct accccagaga catcaatgtc aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa
541 aatggtgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc
601 agcacctca cattgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc
661 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt
```

5 Secuencia de proteína que define la secuencia de cadena ligera de longitud completa (región variable y región constante de cadena kappa) de 22A02 (SEQ ID NO: 131)

```
1 mklpvrllvl mfwipasssd vlmtqtplsl pvsldqasi scrssqsivh sngntylewy
61 lqkpgqspkl liykvsnrfs gvpdrfsgsg sgtdfstkis rveaedlgvy ycfqgsyvpw
121 tfgggklei kradaaptvs ifppsseqlt sggasvvcfl nnfyprdinw kwkidgserq
181 ngvlnswdq dskdstysms stltltkdey erhnsytcea thktstspiv ksfnrnec
```

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de cadena pesada de longitud completa (región variable de cadena pesada y región constante de IgG1) de 24C05 (SEQ ID NO: 132)

```

1 atgaacttcg ggctcagctt gatgttcctt gtccttgtct taaaagggtg ccagtgtag
61 gtgcagctgg tggaatctgg gggaggctta gtgaagcctg gagggtcctt gaaactctcc
121 tgtgcagcct ctggattcac ttccagtac tatgccatgt ctgggttcg ccagactccg
181 gaaaagaggc tggagtgggt cgcaaccatt agtgatggtg gtacttacac ctactatcca
241 gacaatgtaa agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacaa cctgtacctg
301 caaatgagcc atctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag agaatggggt
361 gattacgacg gatttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctccggccaaa
421 acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccaaac taactccatg
481 gtgaccctgg gatgcctggg caagggetat ttccctgagc cagtgcaggt gacctggaac
541 tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac
601 actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcacctggc ccagccagac cgtcacctgc
661 aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggtattgt
721 ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca
781 aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac
841 atcagcaagg atgatccaga ggtccagttc agctgggttg tagatgatgt ggaggtgcac
901 acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa
961 cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt
1021 gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaagget
1081 ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg
1141 acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg
1201 cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc
1261 gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac ttccacctgc
1321 tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct
1381 ggtaaa

```

5 Secuencia de proteína que define la secuencia de cadena pesada de longitud completa (región variable de cadena pesada y región constante de IgG1) de 24C05 (SEQ ID NO: 133)

```

1 mnfglslmfi vlvkqvqce vqlvesgggi vkpggslkls caasgftfsd yamswvrqtp
61 ekrlwvati sdggytyyp dnvkgrftis rdnaknnlyl qmshlksed amyycarewg
121 dydgfdywqg gttltvssak ttpsvypla pgsaaqtnsm vtlgclvkgy fpepvtvtn
181 sgs1ssgvht fpav1qsdly tlsssvtvpv stwpsqvtc nvahpasstk vdkkivprdc
241 gckpcictyp evssvfifpp kpkdvltitl tpkvtcvvvd iskddpevqf swfvddvevh
301 taqtqpreeq fnstfrsvse lpimhqdwln gkefkcrvns aafpapiekt isktkgrpka
361 pqvytipppk eqmakdkvsl tcmitdffpe ditvewqwnq qpaenykntq pimtdtgsyf
421 vysklnvqks nweagntftc svlheglhnh htekslshsp gk

```

Secuencia de ácido nucleico que codifica la secuencia de cadena ligera de longitud completa (región variable y región constante de cadena kappa) de 24C05 (SEQ ID NO: 134)

```

1 atggacatga gggttcctgc tcacgttttt ggcttcttgt tgetctgggt tecaggtacc
61 agatgtgaca tecagatgac ccagtcctcca tctccttat ctgcctctct gggagaaaga
121 gtcagtctca ctgtcgggc aagtcaggaa attagtgggt acttaagctg gettcagcag
181 aaaccagatg gaactattaa acgcctgatc tacgccgat ccactttaga ttctgggtgc
241 ccaaaaaggt tcagtggcag taggtctggg tcagattatt ctctcaecat cggcagcctt
301 gagtctgaag atcttgcaga ctattactgt ctacaatatg atagttatcc gtacacgttc
361 ggagggggga ccaagctgga aataaaacgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc
421 ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt ctgaaacaac
481 ttctaccca gagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggt
541 gtcctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gagcagcacc
601 ctacattga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac
661 aagacatcaa cttacccat tgtcaagagc ttcaacagga atgagtgt
    
```

5 Secuencia de proteína que define la secuencia de cadena ligera de longitud completa (región variable y región constante de cadena kappa) de 24C05 (SEQ ID NO: 135)

```

1 mdmrvpahvf gflllwfpqt rcdiqmtqsp sllsaslger vsltcrasqe isgylswlqq
61 kpdgtikrli yaastldsgv pkrfsgsrsg sdysltigsl esedladyyc lqydsypytf
121 gggtkleikr adaaptvsif ppsseqltsg gasvvcflnn fyprdinvw kidgserqng
181 vlnswtdqds kdstysmsst ltltkdeyer hnsytceath ktstspivks fnrnec
    
```

Por conveniencia, la Tabla 4 proporciona una tabla de concordancia que muestra la correspondencia entre las secuencias de longitud completa de los anticuerpos discutidos en este Ejemplo con las presentadas en la Lista de Secuencias.

10

**Tabla 4**

SEQ ID NO.	Ácido nucleico o proteína
108	Variable pesada + constante de IgG1 de 04D01-ácido nucleico
109	Variable pesada + constante de IgG1 de 04D01-proteína
110	Variable + constante de kappa de 04D01-ácido nucleico
111	Variable + constante de kappa de 04D01-proteína
112	Variable pesada + constante de IgG2b de 09D03-ácido nucleico
113	Variable pesada + constante de IgG2b de 09D03-proteína
114	Variable + constante de kappa de 09D03-ácido nucleico
115	Variable + constante de kappa de 09D03-proteína
116	Variable pesada + constante de IgG1 de 11G01-ácido nucleico
117	Variable pesada + constante de IgG1 de 11G01-proteína

SEQ ID NO.	Ácido nucleico o proteína
118	Variable + constante de kappa de 11G01-ácido nucleico
119	Variable + constante de kappa de 11G01-proteína
120	Variable pesada + constante de IgG1 de 12A07-ácido nucleico
121	Variable pesada + constante de IgG1 de 12A07-proteína
122	Variable + constante de kappa de 12A07-ácido nucleico
123	Variable + constante de kappa de 12A07-proteína
124	Variable pesada + constante de IgG1 de 18H02-ácido nucleico
125	Variable pesada + constante de IgG1 de 18H02-proteína
126	Variable + constante de kappa de 18H02-ácido nucleico
127	Variable + constante de kappa de 18H02-proteína
128	Variable pesada + constante de IgG1 de 22A02-ácido nucleico
129	Variable pesada + constante de IgG1 de 22A02-proteína
130	Variable + constante de kappa de 22A02-ácido nucleico
131	Variable + constante de kappa de 22A02-proteína
132	Variable pesada + constante de IgG1 de 24C05-ácido nucleico
133	Variable pesada + constante de IgG1 de 24C05-proteína
134	Variable + constante de kappa de 24C05-ácido nucleico
135	Variable + constante de kappa de 24C05-proteína

## Ejemplo 3 - Afinidades de unión

Las afinidades de unión y la cinética de la unión de los anticuerpos monoclonales 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05 a la proteína de fusión ErbB3/Fc humana recombinante (rhErbB3-Fc) se midieron mediante resonancia superficial de plasmones usando un instrumento Biacore® T100 (Biacore).

- 5 Se inmovilizaron IgG de conejo anti-ratón (Biacore, n.º de cat. BR-1008-38) en chips sensores CM4 de dextrano carboximetilado (Biacore, n.º de cat. BR-1005-34) mediante acoplamiento de amina (Biacore, n.º de cat. BR-1000-50) usando un protocolo de acoplamiento convencional de acuerdo con las instrucciones del vendedor. Los análisis se llevarán a cabo a 25 °C, usando PBS (Invitrogen, n.º de cat. 14040-133) que contenía un 0,05 % de tensioactivo P20 (Biacore, n.º de cat. BR-1000-54) como tampón de procesado.
- 10 Los anticuerpos se capturaron en celdas de flujo individuales con un caudal de 10 µl/minuto. El tiempo de inyección se hizo variar para cada anticuerpo para producir una  $R_{max}$  entre 30 y 60 RU. El tampón o el rhErbB3-Fc diluidos en tampón de procesado se inyectaron secuencialmente sobre una superficie de referencia (ningún anticuerpo capturado) y la superficie activa (anticuerpo a ensayar) durante 300 segundos a 60 µl/minuto. La fase de disociación

se monitorizó durante hasta 3600 segundos. A continuación, se regeneró la superficie con dos inyecciones de 60 segundos de Glicina-HCl 10 mM, pH 1,7 (preparada a partir de Glicina a pH 1,5 (Biacore, n.º de cat. BR-1003-54) y a pH 2,0 (Biacore, n.º de cat. BR-1003-55)) con un caudal de 60 µl/minuto. El intervalo de concentración de rhErbB3-Fc sometido a ensayo fue de 0,125 nM a 20 nM.

- 5 Los parámetros cinéticos se determinaron usando la función cinética del software BIAevaluation (Biacore) con doble resta de referencia. Se determinaron los parámetros cinéticos para cada anticuerpo,  $k_a$  (constante de velocidad de asociación),  $k_d$  (constante de velocidad de disociación) y  $K_D$  (constante de equilibrio de disociación). Los valores cinéticos de los anticuerpos monoclonales en rhErbB3-Fc a 25 °C se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5

Anticuerpo	$K_a$ (1/Ms)	Desviación estándar	$K_d$ (1/s)	Desviación estándar	$K_D$ (M)	Desviación estándar	n
04D01	3,8E+05	3,0E+04	9,3E-05	1,9E-05	2,5E-10	5,6E-11	5
09D03	2,7E+05	3,2E+04	2,0E-05	1,2E-05	8,0E-11	5,5E-11	3
11G01	2,7E+05	9,2E+04	2,2E-05	9,6E-06	9,1E-11	5,5E-11	4
12A07	6,2E+05	8,1E+04	1,9E-04	1,0E-04	3,0E-10	1,4E-10	3
18H02	2,8E+05	3,1E+04	2,5E-05	8,8E-06	9,1E-11	3,7E-11	4
22A02	7,0E+05	8,1E+04	2,2E-04	1,4E-04	3,2E-10	2,4E-10	3
24C05	1,5E+06	2,0E+05	9,2E-06	3,0E-06	6,5E-12	2,8E-12	4

- 10 Los datos de la Tabla 5 demuestran que los anticuerpos se unen a rhErbB3 con una  $K_D$  de aproximadamente 350 pM o menos, 250 pM o menos, 200 pM o menos, 150 pM o menos, 100 pM o menos, 50 pM o menos, o 10 pM o menos.

#### Ejemplo 4 - Actividad de neutralización

- 15 En este ejemplo, los anticuerpos producidos en el Ejemplo 1 se sometieron a ensayo para la capacidad de inhibir la unión de rhErbB3 a NRG1-β1 y NRG1-α1. Los anticuerpos se sometieron a ensayo mediante ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para la inhibición de la unión de hErbB3 a NRG-β1. Se revistieron placas de unión convencionales de 96 pocillos MA2400 (Meso Scale Discovery, n.º de cat. L15XA-6) con 50 µl de 0,5 µg/ml de rhErbB3/Fc (R&D systems, n.º de cat. 348-RB) en PBS (Invitrogen, n.º de cat. 14040-133) durante una noche a 4 °C sin ninguna agitación. A continuación, las placas se lavaron 3 veces con PBS + Tween20 al 0,1 % (Sigma P5927) y se bloquearon con 200 µl de PBS que contenía BSA al 5 % (Sera Care Life Sciences, n.º de cat. AP-4510-80) durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de lavar las placas 3 veces con PBS, se añadieron 25 µl de las diluciones de anticuerpo a las placas durante otra hora a temperatura ambiente con agitación. Se añadió el ligando NRG1-β1 (R&D Systems, n.º de cat. 377-HB, 26 kDa) a los pocillos con una concentración final de 0,25 µg/ml. Las placas se lavaron tres veces con PBS y se incubaron con 25 µl de 1 µg/ml de anticuerpo biotinilado frente a NRG1-β1 humana (R&D systems, n.º de cat. BAF377) preincubado durante una hora con Estreptoavidina SULTO-TAG (Meso Scale Discovery, n.º de cat. R32AD-5) durante una hora a temperatura ambiente con agitación. A continuación, las placas se lavaron 3 veces con PBS, y se añadieron 150 µl de tampón de lectura 1x (Meso Scale Discovery, n.º de cat. R92TC-1) a cada pocillo antes de que las placas se analizaran en un instrumento Sector® Imager 2400 (Meso Scale Discovery).

- 30 La interacción de NRG1-β1 con ErbB3 se inhibió con los anticuerpos 04D01, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05 (Figura 6A). La interacción de NRG1-β1 con rhErbB3 se potenció con el anticuerpo 09D03, pero no tanto como con el anticuerpo 11G01 (Figura 6B).

- 35 Se calcularon los valores de  $CI_{50}$  de anticuerpo frente a ErbB3 murino anti-humano para la neutralización de la unión de NRG1-β1 a rhErbB3 para los anticuerpos (es decir, 04D01, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05) y se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6

Anticuerpo	CI <sub>50</sub> (nM)		n
	Promedio	Desviación estándar	
04D01	0,2232	0,0711	4
12A07	0,2351	0,0530	4
18H02	0,3460	0,0873	4
22A02	0,2418	0,0755	4
24C05	0,3367	0,0764	4

Los resultados mostraron que los anticuerpos 04D01, 12A07, 18H02, 22A02, y 24C05 neutralizaron de forma eficaz la unión de NRG1- $\beta$ 1 a rhErbB3. Los anticuerpos 09D03 y 11G01 potenciaron la unión de hNRG1- $\beta$ 1 a hErbB3.

5 Los anticuerpos se sometieron a ensayo mediante ensayo de ECL para la inhibición de la unión de hErbB3 al segundo ligando de ErbB3, NRG1- $\alpha$ 1. Para someter a ensayo la inhibición de la unión de NRG1- $\alpha$ 1 a rhErbB3, se usó el mismo método usado para NRG1- $\beta$ 1, excepto por los siguientes cambios: las concentraciones de rhErbB3/Fc (R&D 4518-RB) y de ligando NRG1- $\alpha$ 1 (Thermo Scientific, RP-317-P1AX) en placa fueron 1 $\mu$ g/ml y 1,5  $\mu$ g/ml, respectivamente.

10 La interacción de NRG1- $\alpha$ 1 con rhErbB3 se inhibió con 11G01, 12A07, 18H02, 22A02, y 24C05 IgG1, y se potenció con el anticuerpo 09D03 (Figura 7).

#### Ejemplo 5 - Unión al dominio II de ErbB3

15 En este ejemplo, los anticuerpos producidos en el Ejemplo 1 se sometieron a ensayo para unión al dominio de dimerización (dominio 2) de hErbB3-ECD. El dominio 2 de hErbB3 (118 aminoácidos, posición 210-327) se clonó en el lugar del dominio 2 de Her2 (119 aminoácidos, posición AA220-338) en el receptor de Her2 de longitud completa. La construcción híbrida Her2/3d2 se clonó en pLenti6,3 y se empaquetó mediante transfección transitoria de células 293T en un Lentivirus usando el kit ViraPower™ Lentiviral Support (Invitrogen, n.º de cat. K497000). Se infectaron células CHO con el lentivirus que expresa la proteína híbrida Her2/3d2. La unión de los sobrenadantes de hibridoma de anti-ErbB3 a Her2/3d2 se sometió a ensayo en estas células CHO sometidas a ingeniería mediante ECL con anticuerpos anti-ratón sulfomarcados. Los datos de la unión de los sobrenadantes de hibridoma a la proteína quimérica Her2/3d2 expresada en la superficie celular de las células CHO se resumen en la Figura 8. Estos resultados muestran que los anticuerpos 09D03 y 11G01 se unen al dominio II de ErbB3, AA210-327.

#### Ejemplo 6 - Actividad antiproliferativa

25 Este ejemplo describe una caracterización de los anticuerpos producidos en el Ejemplo 1 para su capacidad de inhibir la proliferación de células dependiente de NRG1- $\beta$ 1. Los anticuerpos se sometieron a ensayo en el sistema celular BaF/3 sometido a ingeniería para expresar tanto Her2 como ErbB3 humanos en las células de cáncer de mama MCF7 humanas que expresan naturalmente tanto Her2 como ErbB3 y crecen en respuesta a la estimulación de NRG1- $\beta$ 1.

30 Se infectaron células BaF/3 mediante dos lentivirus sometidos a ingeniería para expresar Her2 humano o ErbB3 humano. Las células infectadas se seleccionaron con blasticidina (15  $\mu$ g/ml; Invitrogen, n.º de cat. R21001) y se aislaron colonias individuales y se sometieron a ensayo para la expresión de ambos receptores. Los clones que expresaban Her2/ErbB3 se mantuvieron en cultivo con selección de blasticidina con [80 % de Medio RPMI 1640 (GIBCO, n.º de cat. 11875-093), 10 % de suero bovino fetal (GIBCO, n.º de cat. 10438-026) y 10 % de medio acondicionado de células WEHI {90 % de Medio de Dulbecco Modificado por ISCOVE (GIBCO, n.º de cat. 12440053), 10 % de suero bovino fetal (GIBCO, n.º de cat. 10438-026) + L-glutamina 2 mM (GIBCO, n.º de cat. 25030-081) + mercaptoetanol 0,0025 mM (Invitrogen, n.º de cat. 21985-023)}]. Para analizar sistemáticamente anticuerpos antagonistas frente a ErbB3, las células se aclararon con PBS, y se hicieron crecer en ausencia de blasticidina y medio acondicionado de WEHI. Los ensayos se llevaron a cabo en una placa de 96 pocillos (5000 células/pocillo) en presencia de NRG1- $\beta$ 1 (100 ng/ml) y diversas concentraciones de anticuerpos (0,018-5000 ng/ml un volumen final de 100  $\mu$ l). Los ensayos de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) se llevaron a cabo 3-4 días después de la estimulación de NRG1- $\beta$ 1.

Un ejemplo de la inhibición dependiente de dosis de la proliferación celular dependiente de NRG1- $\beta$ 1 de Her2/ErbB3-BaF/3 mediante anticuerpos frente a ErbB3 murinos anti-humanos se muestra en la Figura 9. Los datos de inhibición de la proliferación de la línea celular Her2/ErbB3-BaF/3 dependiente de NRG1- $\beta$ 1 con anticuerpos monoclonales (es decir, 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05) se resumen en la Tabla 7.

5

Tabla 7

<b>Her2/ErbB3.BaF/3, proliferación dep. de NRG1-<math>\beta</math>1</b>			
<b>Anticuerpo</b>	<b>CI<sub>50</sub> (nM)-promedio</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>n</b>
04D01	0,373	0,061	3
09D03	1,395	0,268	3
11G01	1,934	0,116	3
12A07	0,854	0,059	3
18H02	1,930	0,276	3
22A02	1,291	0,151	3
24C05	0,145	0,031	3

Los resultados de la Tabla 7 muestra que los anticuerpos 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05 inhiben fuertemente la proliferación inducida por NRG1- $\beta$ 1 de células BaF/3 que expresan Her2/ErbB3.

Se mantuvieron células MCF7 (ATCC, n.º de cat. HTB-22) según recomienda la ATCC. Las células se cultivaron en placa a 5000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos. Se retiró el alimento a las células durante una noche en ausencia de suero. Al día siguiente, se añadieron NRG1- $\beta$ 1 (40 ng/ml) y diversas concentraciones de anticuerpos (12,8  $\mu$ g/ml-20  $\mu$ g/ml en un volumen final de 100  $\mu$ l) a las células. Los ensayos de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) se llevaron a cabo tres días después de la estimulación de NRG1- $\beta$ 1.

10

15

Un ejemplo de la inhibición dependiente de dosis de la proliferación celular dependiente de NRG1- $\beta$ 1 de células MCF7 mediante anticuerpos frente a ErbB3 murinos anti-humanos se muestra en la Figura 10. Los datos de inhibición de la proliferación de células MCF7 dependiente de NRG1- $\beta$ 1 con los anticuerpos 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05 se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8

<b>Células MCF7, proliferación dependiente de NRG1-<math>\beta</math>1</b>			
<b>Anticuerpo</b>	<b>CI<sub>50</sub> (nM)-Promedio</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>n</b>
04D01	0,47	0,23	3
09D03	2,28	0,60	3
11G01	1,98	1,34	3
12A07	0,74	0,48	3
18H02	1,00	0,20	3

<b>Células MCF7, proliferación dependiente de NRG1-β1</b>			
<b>Anticuerpo</b>	<b>CI<sub>50</sub> (nM)-Promedio</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>n</b>
22A02	1,62	0,60	3
24C05	0,39	0,04	3

Los resultados de la Tabla 8 demuestran que los anticuerpos 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02, y 24C05 inhibieron fuertemente la proliferación inducida por NRG1-β1 de células MCF7.

5 Los anticuerpos producidos en el Ejemplo 1 también se sometieron a ensayo para su capacidad de inhibir la proliferación de células cancerígenas humanas que expresan ErbB3. Las células de cáncer de mama SKBR-3 sobreexpresan Her2 y son sensibles a anticuerpos inhibidores específicos de Her2.

Se mantuvieron células SKBR-3 (ATCC, n.º de cat. HTB-30) según recomienda la ATCC. Las células se sembraron en placa a 5000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos en presencia de 5 µg/ml de anticuerpo pero sin NRG1-β1 exógeno. Los ensayos de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) se llevaron a cabo después de tres días en cultivo.

10 Un ejemplo de la inhibición de la proliferación celular de células SKBR-3 mediante anticuerpos frente a ErbB3 murinos anti-humanos se muestra en la Figura 11. Los resultados de la Figura 11 muestran que los anticuerpos 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05 inhibieron la proliferación de células SKBR-3.

Ejemplo 7 - Inhibición de la señalización aguas abajo

15 Este ejemplo describe una caracterización de los anticuerpos producidos en el Ejemplo 1 para su capacidad de inhibir la fosforilación dependiente de NRG1-β1 de ErbB3 y la quinasa Akt aguas abajo, como la lectura para la activación de PI3K. Estos anticuerpos también se sometieron a ensayo para su capacidad de inhibir la fosforilación de estado estacionario de ErbB3 y Akt en células en crecimiento exponencial.

20 Se mantuvieron células de cáncer de mama SKBR-3 y MCF7 y células de cáncer de próstata DU 145 según recomienda la ATCC. Se retiró el alimento a las células durante una noche en FBS al 0 %, se trataron durante una hora con 5 µg/ml de anticuerpo seguido de estimulación de NRG1-β1. Los lisados se analizaron por ELISA con el kit Phospho-ErbB3 de R&D Systems (n.º de cat. DYC1769) o con el kit Phospho-Akt ELISA de Cell Signaling (n.º de cat. 7143).

25 Un ejemplo de la inhibición de la fosforilación inducida por NRG1-β1 de ErbB3 en células SKBR-3 mediante anticuerpos frente a ErbB3 murinos anti-humanos se muestra en la Figura 12. Los resultados de la Figura 12 demostraron que los anticuerpos 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05 inhibieron al menos un 50 % de la fosforilación de ErbB3 inducida por NRG1-β1 en células SKBR-3.

30 Un ejemplo de la inhibición de la fosforilación inducida por NRG1-β1 de Akt en células MCF7 y DU145 mediante anticuerpos frente a ErbB3 murinos anti-humanos se muestra en la Figura 13A y la Figura 13B, respectivamente. Los resultados de las Figuras 13A y 13B demostraron que los anticuerpos 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05 inhibieron al menos un 80 % de la fosforilación de Akt en respuesta a NRG1-β1 en células tanto MCF7 como DU145.

35 La capacidad de los anticuerpos anti-ErbB3 para inhibir el estado de fosforilación de estado estacionario de ErbB3 y Akt en una línea celular de cáncer de mama SKBR-3 y una línea celular de cáncer pancreático BxPC3 se sometieron a ensayo por tratamiento de estas células en crecimiento exponencial durante una hora en presencia de anticuerpos a 5 µg/ml.

Los análisis de transferencia Western de estos experimentos demostraron que los anticuerpos 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05 inhibieron el nivel de estado estacionario de fosforilación de Akt y ErbB3 en células tanto SKBR-3 como BxPC3.

#### **Ejemplo 8 - Inhibición de la fosforilación de EGFR inducida por NRG1-β1**

40 En este ejemplo, se sometieron a ensayo los anticuerpos producidos en el Ejemplo 1 para su capacidad de inhibir la fosforilación dependiente de NRG1-β1 de EGFR en la línea celular de cáncer de ovario NCI/ADR-RES. Se retiró el alimento a las células NCI/ADR-RES (repositorio de tumor DTP/DCTD NCI) durante una noche en FBS al 0 %, se trataron previamente con anticuerpo (5 µg/ml) durante una hora seguido de estimulación de NRG1-β1 (20 ng/ml) durante 15 minutos. Se analizó la fosforilación de EGFR en la tirosina 1068 mediante transferencia de Western. Los resultados de este experimento demostraron que los anticuerpos 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 y



24C05 inhibieron la fosforilación de EGFR en respuesta a NRG1-β1 en células NCI/ADR-RES.

Ejemplo 9 - Inhibición de la fosforilación de ErbB3 inducida por EGF

5 En este ejemplo, se sometieron a ensayo los anticuerpos producidos en el Ejemplo 1 para su capacidad de inhibir la fosforilación dependiente de EGF de ErbB3 en la línea celular de cáncer epidermoide A431, que sobreexpresa EGFR. Se retiró el alimento a las células A431 (ATCC, n.º de cat. CRL-1555) durante una noche en FBS al 0 %, se trataron previamente con anticuerpo (5 µg/ml) durante una hora seguido de estimulación de EGF (R&D Systems, n.º de cat. 236-EG) (50 ng/ml) durante 15 minutos. Se analizó la fosforilación de ErbB3 mediante transferencia de Western. Los resultados de este experimento demostraron que los anticuerpos 04D01, 09D03, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05 inhibieron en diversos grados la fosforilación de ErbB3 en respuesta a EGF en células A431.

10 Ejemplo 10 - Inhibición de la formación del heterodímero Her2/ErbB3 inducida por NRG1-β1

15 Este ejemplo describe una caracterización de los anticuerpos producidos en el Ejemplo 1 para su capacidad de inhibir la formación del dímero Her2/ErbB3 en respuesta a NRG1-β1 en células SKBR-3. Se retiró el alimento a las células de cáncer de mama SKBR-3 durante una noche en FBS al 0 %, se trataron durante una hora con 5 µg/ml de anticuerpos seguido de estimulación de NRG1-β1 (30 ng/ml, 30 min). Los lisados se inmunoprecipitaron con anticuerpo anti-Her2 (R&D Systems, n.º de cat. BAF1129) y se analizaron mediante transferencia de Western con anticuerpo anti-ErbB3 policlonal (Santa Cruz, n.º de cat. SC285).

Los resultados de este experimento demostraron que los anticuerpos 04D01, 09D03, 11G01, 12A07, 18H02, 22A02 y 24C05 inhibieron la formación del dímero Her2/ErbB3 inducida por NRG1-β1 en células SKBR-3.

Ejemplo 11 - Inhibición del crecimiento de xenoinjerto de tumor BxPC3

20 La capacidad de los anticuerpos monoclonales murinos producidos en el Ejemplo 1 para inhibir el crecimiento tumoral se sometió a ensayo en un modelo de xenoinjerto de BxPC3 pancreático. Se hicieron crecer células BxPC3 pancreáticas humanas en cultivo a 37 °C en una atmósfera que contenía un 5 % de CO<sub>2</sub>, usando medio RPMI que contenía un 10 % de suero bovino fetal. Se inocularon células BxPC3 por vía subcutánea en el costado de ratones hembra CB.17 SCID de ocho semanas de edad (Taconic Labs) con 10 x 10<sup>6</sup> células por ratón en un 50 % de matrigel (BD Biosciences, n.º de cat. 356237). Se tomaron medidas del tumor dos veces por semana usando calibres Vernier. Se calculó el volumen del tumor usando la fórmula: ancho x ancho x longitud / 2. Cuando los tumores alcanzaron aproximadamente 200 mm<sup>3</sup>, los ratones se dividieron aleatoriamente en 9 grupos de 10 ratones cada uno. Un grupo recibió PBS y otro recibió control de IgG humana (hulgG). Cada uno de los ocho grupos restantes recibió uno de los anticuerpos, 04D01, 09D03, 18H02, 11G01, 24C05, 22A02, o 12A07. Todos los anticuerpos se dosificaron a 20 mg/kg de peso corporal, dos veces por semana, mediante inyección intraperitoneal durante 6 semanas. Los volúmenes de los tumores y los pesos corporales de los ratones se registraron dos veces por semana. Se analizó la inhibición del crecimiento tumoral usando ANOVA y se expresa como el porcentaje de inhibición en comparación con el control de PBS.

35 Los resultados de la Figura 14 muestran que el anticuerpo 24C05 inhibió el crecimiento tumoral en un 76 % en este modelo (p < 0,001). Los anticuerpos 04D01, 18H02 y 11G01 también inhibieron el crecimiento tumoral en este modelo en un 64 %, 71 %, y 72 %, respectivamente (p < 0,001). Los anticuerpos 12A07 y 22A02 demostraron la menor actividad, es decir, cerca de un 40 % de inhibición del crecimiento tumoral, mientras que el anticuerpo 09D03 proporcionó un 60 % de inhibición de crecimiento tumoral en este modelo.

Ejemplo 12 - Humanización de anticuerpos anti-ErbB3

40 A. Construcción de anticuerpos anti-ErbB3 humanizados y quiméricos

Este ejemplo describe la humanización del anticuerpo murino denominado 24C05, y la caracterización de los anticuerpos humanizados resultantes. Los anticuerpos anti-ErbB3 humanizados se diseñaron usando el método SUPERHUMANIZATION™ (Arana Therapeutics Ltd. y Hwang, W.Y, *et al.* (2005) METHODS 36:35-42) o el método de injerto de CDR con mutaciones inversas (algunos restos del marco conservado humano se cambiaron por restos murinos) (véanse, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.530.101; 5.693.761; 5.693.762; 5.585.089; 6.180.370; 7.022.500). Con la excepción de la CDR1 de cadena pesada, se usaron las definiciones de CDR de Kabat para el injerto de CDR en marcos conservados humanos. Se usó una combinación de las definiciones de Kabat y Chothia para el injerto de CDR1 pesada. Las secuencias de aminoácidos diseñadas se convirtieron en secuencias de ADN optimizadas por codón y se sintetizaron por DNA2.0, Inc. para incluir (en el siguiente orden): sitio de restricción 5' HindIII, secuencia de consenso de Kozak, secuencia de señal amino terminal, región variable humanizada, región constante de IgG1 o kappa humana, codón de terminación, y un sitio de restricción 3' EcoRI. Además, se hizo mutar una cadena pesada humanizada, Sh24C05 Hv3-11 Pesada IgG1, usando PCR por extensión de superposición para mejorar la humanización, dando como resultado la cadena pesada de IgG1 Sh24C05 Hv3-11 N62S. También se construyó una versión de IgG2 humana de la cadena pesada Sh24C05 Hv3-11 N62S.

Las cadenas de anticuerpos anti-ErbB3 humanizadas de acuerdo con el método SUPERHUMANIZATION™, como

se describe en el presente documento, se denominaron con el prefijo "Sh" antes del nombre de la cadena de anticuerpo. Las cadenas de anticuerpos anti-ErbB3 humanizadas mediante el método de injerto de CDR con mutaciones inversas, como se describe en el presente documento, se denominaron con el prefijo "Hu" antes del nombre de la cadena del anticuerpo.

5 También se construyeron cadenas pesada (IgG1 humana) y ligera (Kappa humana) de 24C05 quiméricas (región variable murina y región constante humana). Las regiones variables murinas se condensaron con la región constante humana usando PCR por extensión de superposición, incluyendo (el siguiente orden): sitio de restricción 5' HindIII, secuencia de consenso de Kozak, secuencia de señal amino terminal, región variable de ratón, región constante de IgG1 o kappa humana, codón de terminación, y un sitio de restricción 3' EcoRI.

10 Las cadenas pesadas humanizada y quimérica se subclonaron en pEE6.4 (Lonza Biologics) a través de sitios HindIII y EcoRI usando clonación por PCR In-Fusion™ (Clontech). Las cadenas ligeras Kappa humanizada y quimérica se subclonaron en pEE14.4 (Lonza Biologics) a través de sitios HindIII y EcoRI usando clonación por PCR In-Fusion™.

15 Las cadenas de anticuerpo humanizadas o las cadenas de anticuerpo quiméricas se transfectaron transitoriamente en células 293T para producir el anticuerpo. El anticuerpo se purificó o se usó en el sobrenadante del medio de cultivo celular para posterior análisis *in vitro*. La unión de los anticuerpos quiméricos y humanizados a ErbB3 humano se midió como se describe posteriormente. Los resultados se resumen en la Tabla 15.

20 Además, algunas combinaciones de cadena pesada y ligera de anticuerpo humanizado se expresaron de forma estable en células CHOK1SV usando el sistema GS System™ (Lonza Biologics) con el fin de producir grandes cantidades de anticuerpo humanizado purificado. Se construyó un vector de expresión individual por combinación de vectores basados en pEE6.4 y pEE14.4. En primer lugar, se digirió pEE6.4 que contenía ADNc de cadena pesada humanizada de longitud completa con NotI y Sall para aislar el promotor hCMV-MIE + ADNc de cadena pesada humanizada de longitud completa + fragmento SV40 polyA. Este fragmento se insertó en el vector PEE14.4 que ya contenía ADNc de cadena ligera humanizada de longitud completa a través de los sitios NotI/Sall, creando de ese modo un vector de expresión que expresaba simultáneamente las cadenas pesada y ligera. El vector de cadena pesada y ligera combinada se hizo lineal y se transfectó en células CHOK1SV. Se seleccionaron clones estables en presencia de metionina sulfoximina.

25 Cada una de las posibles combinaciones de las regiones variables de cadena pesada de inmunoglobulina y cadena ligera de inmunoglobulina se exponen a continuación en la Tabla 9.

**Tabla 9**

<b>Región variable de cadena ligera</b>	<b>Región variable de cadena pesada</b>
Hu24C05 KvA (SEQ ID NO: 174)	Hu24C05 HvA (SEQ ID NO: 162)
Hu24C05 KvA (SEQ ID NO: 174)	Sh24C05 Hv3-21 (SEQ ID NO: 156)
Hu24C05 KvA (SEQ ID NO: 174)	Sh24C05 Hv3-23 (SEQ ID NO: 158)
Hu24C05 KvA (SEQ ID NO: 174)	Sh24C05 Hv3-30 (SEQ ID NO: 160)
Hu24C05 KvA (SEQ ID NO: 174)	Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 150)
Hu24C05 KvA (SEQ ID NO: 174)	Sh24C05 Hv3-11 (SEQ ID NO: 152)
Hu24C05 KvA (SEQ ID NO: 174)	Sh24C05 Hv3-11 N62S (SEQ ID NO: 154)
Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 166)	Hu24C05 HvA (SEQ ID NO: 162)
Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-21 (SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-23 (SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-30 (SEQ ID NO: 160)

ES 2 566 602 T3

<b>Región variable de cadena ligera</b>	<b>Región variable de cadena pesada</b>
Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 150)
Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-11 (SEQ ID NO: 152)
Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 166)	Sh24C05 Hv3-11 N62S (SEQ ID NO: 154)
Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 168)	Hu24C05 HvA (SEQ ID NO: 162)
Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-21 (SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-23 (SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-30 (SEQ ID NO: 160)
Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 150)
Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-11 (SEQ ID NO: 152)
Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 168)	Sh24C05 Hv3-11 N62S (SEQ ID NO: 154)
Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 170)	Hu24C05 HvA (SEQ ID NO: 162)
Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-21 (SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-23 (SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-30 (SEQ ID NO: 160)
Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 150)
Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-11 (SEQ ID NO: 152)
Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 170)	Sh24C05 Hv3-11 N62S (SEQ ID NO: 154)
Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)	Hu24C05 HvA (SEQ ID NO: 162)
Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-21 (SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-23 (SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-30 (SEQ ID NO: 160)
Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 150)
Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-11 (SEQ ID NO: 152)
Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)	Sh24C05 Hv3-11 N62S (SEQ ID NO: 154)

Región variable de cadena ligera	Región variable de cadena pesada
Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 172)	Hu24C05 HvA (SEQ ID NO: 162)
Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-21 (SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-23 (SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-30 (SEQ ID NO: 160)
Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 150)
Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-11 (SEQ ID NO: 152)
Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 172)	Sh24C05 Hv3-11 N62S (SEQ ID NO: 154)

Las secuencias de ácido nucleico que codifican y las secuencias de proteína que definen las regiones variables de los anticuerpos 24C05 humanizados se resumen a continuación (no se muestran las secuencias de péptido de señal amino terminal). Las secuencias de CDR (definición de Kabat) se muestran en negrita y se subrayan en las secuencias de aminoácidos.

5 Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 149)

```

1 gaggttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtacaac caggaggctc cctcagactg
61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgccg tgtcatgggt gcgccaagca
121 cccgggaaag gactggagtg gttgacct atcagcgatg gcggaacgta tacctattac
181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac
241 ctgcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg
301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

```

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-7 (SEQ ID NO: 150)

```

1 evqlvesggg lvqpggslrl scaasgftfs dyamswvrqa pgkglewvat isdggttyyy
61 pdnvkqrfti srdnaknsly lqmnsltraed tavyycarew gdydgfdywg qgtlvtvss

```

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11 (SEQ ID NO: 151)

```

1 caagttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg
61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgccg tgtcatggat caggcaagca
121 cccgggaaag gactggagtg gtttagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac
181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac
241 cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg
301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

```

10

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11 (SEQ ID NO: 152)

```

1 qvqlvesggg lvkpggslrl scaasgftfs dyamswirqa pgkglewvst isdggttyyy
61 pdnvkqrfti srdnaknsly lqmnsltraed tavyycarew gdydgfdywg qgtlvtvss

```

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11 N62S (SEQ ID NO: 153)

1 caagttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg  
 61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatggat caggcaagca  
 121 cccgggaaag gactggagtg ggtagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac  
 181 cctgactccg tgaagggtcg gttcaccatt tccaggata acgcaaagaa cagtctctac  
 241 cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg  
 301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11 N62S (SEQ ID NO: 154)

1 qvqlvesggg lvkpggslri scaasgftfs dyamswirqa pgkglewvst isdggtytyy  
 5 61 pdsvkgrfti srdnaknsly lqmnsraed tavyycarew gdydgfdywg qgtlvtvss

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada Sh24C05 HvA3-21 (SEQ ID NO: 155)

1 gaggttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg  
 61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca  
 121 cccgggaaag gactggagtg ggtagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac  
 181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccaggata acgcaaagaa cagtctctat  
 241 ttgcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg  
 301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-21 (SEQ ID NO: 156)

1 evqlvesggg lvkpggslrl scaasgftfs dyamswvrqa pgkglewvst isdggtytyy  
 61 pdnvkgrfti srdnaknsly lqmnsraed tavyycarew gdydgfdywg qgtlvtvss

10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-23 (SEQ ID NO: 157)

1 gaggttcagc ttctggaatc tggcgggtggg cttgtacagc caggaggctc cctcagactg  
 61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca  
 121 cccgggaaag gactggagtg ggtttcaact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac  
 181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccaggata acagcaagaa cacactctat  
 241 ctccagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg  
 301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-23 (SEQ ID NO: 158)

1 evqllesggg lvqpggslrl scaasgftfs dyamswvrqa pgkglewvst isdggtytyy  
 61 pdnvkgrfti srdnsksly lqmnsraed tavyycarew gdydgfdywg qgtlvtvss

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-30 (SEQ ID NO: 159)

1 cagggttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg gtagtacaac caggacggtc cctcagactg  
 61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca  
 121 cccgggaaag gactggagtg ggtagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac  
 181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccaggata actcaaagaa caccctctat  
 241 ctccaaatga gtagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg  
 15 301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

ES 2 566 602 T3

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-30 (SEQ ID NO: 160)

1 qvqlvesggg vvqpgsrslrl scaasgftfs dyamswvrqa pgkglewvat isdgqytyyy  
61 pdnvkqrfti srdnskntly lqmsslraed tavyycarew gdydgfdywg qgtlvtvss

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada Hu24C05 KvA (SEQ ID NO: 161)

1 gaggttcagc tggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg  
61 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gaetatgcga tgtcatgggt gcgccaagea  
121 cccgggaaag gaetggagtg ggttgccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac  
181 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac  
241 cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgcegtct actactgcgc ccgagaatgg  
301 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct

5 Secuencia de proteína que define la región variable de cadena pesada Hu24C05 HvA (SEQ ID NO: 162)

1 evqlvesggg lvkpggsrlrl scaasgftfs dyamswvrqa pgkglewvat isdgqytyyy  
61 pdnvkqrfti srdnaknsly lqmsslraed tavyycarew gdydgfdywg qgtlvtvss

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena kappa Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 163)

1 gatattcagt tgacccaatc acctagcttc ctctcagctt ccgtggggcga cagagttacc  
61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtaacctgt cctgggtacca acagaagccc  
121 ggaaaagccc ctaagctggt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccagat  
181 cgattctccg gttctggctc cggaacagag ttcactctga caatttctag ccttcagcca  
241 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag  
301 ggcactaaac tggagatcaa a

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena kappa Sh24C05 Kv1-9 (SEQ ID NO: 164)

10 1 diqltqpsf lsasvgdrvt itcrasqeis gylswyqqkp gkapklliya astldsgvps  
61 rfsqsgsgte ftltisslqp edfatyyclg ydsypytfqg gtkleik

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena kappa Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 165)

1 gatattcaga tgacccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtggggcga cagagttacc  
61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtaacctgt cctgggttca acagaagccc  
121 ggaaaggccc cgaagagctt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccagat  
181 cgattctccg gttctggctc cggaacagac tttactctga caatttctag ccttcagcca  
241 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag  
301 ggcactaaac tggagatcaa a

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena kappa Sh24C05 Kv1-16 (SEQ ID NO: 166)

1 diqmtqpsps lsasvgdrvt itcrasqeis gylswfqqkp gkapksliya astldsgvps  
61 rfsqsgsgtd ftltisslqp edfatyyclg ydsypytfqg gtkleik

15

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena kappa Sh24C05 Kv-17 (SEQ ID NO: 167)

1 gatattcaga tgacceaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtggggcga cagagttacc  
 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggatca acagaagccc  
 121 ggaaaagccc caaagagggt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgcctcaggt  
 181 cgattctccg gttctggctc cggaaccgag ttcactctga caatttctag ccttcagcca  
 241 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag  
 301 ggcactaaac tggagatcaa a

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena kappa Sh24C05 Kv1-17 (SEQ ID NO: 168)

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasqeis gyls wyqqkp gkapkriya astldsgvps  
 61 rfsqsgsgte ftltisslqp edfatyyclq ydsy pytfgq gtkleik

5 Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena kappa Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 169)

1 gatattcaga tgacceaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtggggcga cagagttacc  
 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggatca acagaagccc  
 121 ggaaaagccc ccaagctggt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgcctcaggt  
 181 cgattctccg gttctggctc cggaacagac tttacttcta caatttctag ccttcagcca  
 241 gaggacatcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag  
 301 ggcactaaac tggagatcaa a

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena kappa Sh24C05 Kv1-33 (SEQ ID NO: 170)

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasqeis gyls wyqqkp gkapklliya astldsgvps  
 61 rfsqsgsgtd ftftisslqp ediatyyclq ydsy pytfgq gtkleik

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena kappa Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 171)

1 gatattcaga tgacceaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtggggcga cagagttacc  
 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggatca acagaagccc  
 121 ggaaaagccc ctaagctggt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgcctcaggt  
 181 cgattctccg gttctggctc cggaactgac ttcactctga caatttctag ccttcagcca  
 241 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag  
 301 ggcactaaac tggagatcaa a

10

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena kappa Sh24C05 Kv1-39 (SEQ ID NO: 172)

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasqeis gyls wyqqkp gkapklliya astldsgvps  
 61 rfsqsgsgtd ftltisslqp edfatyyclq ydsy pytfgq gtkleik

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena kappa Hu24C05 KvA (SEQ ID NO: 173)

1 gatattcaga tgacceaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtggggcga cagagttacc  
 61 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggctgca acagaagccc  
 121 ggaggcgcca tcaagagggt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgcctcaggt  
 181 cgattctccg gttctggctc cggaagtgac tacactctga caatttctag ccttcagcca  
 241 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag  
 301 ggcactaaac tggagatcaa a

15

## ES 2 566 602 T3

Secuencia de proteína que define la región variable de cadena kappa Hu24C05 KvA (SEQ ID NO: 174)

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasgeis gylawlqqkp ggaikrliya astldsqvps  
61 rfsqsgsgsd ytltisslqp edfatyyclg ydspytfgq gtkleik

5 Las secuencias de aminoácidos que definen las regiones variables de cadena pesada de inmunoglobulina para los anticuerpos producidos en el Ejemplo 12 se alinean en la Figura 15. No se muestran las secuencias de péptido de señal amino terminal (para la expresión/secreción apropiada). Las CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, y CDR<sub>3</sub> (definición de Kabat) se identifican mediante recuadros.

Las secuencias de aminoácidos que definen las regiones variables de cadena ligera de inmunoglobulina para los anticuerpos del Ejemplo 12 se alinean en la Figura 16. No se muestran las secuencias de péptido de señal amino terminal (para la expresión/secreción apropiada). Las CDR<sub>1</sub>, CDR<sub>2</sub>, y CDR<sub>3</sub> se identifican mediante recuadros.

10 La Tabla 10 es una tabla de concordancia que muestra la SEQ ID NO. de cada secuencia discutida en este Ejemplo.

**Tabla 10**

SEQ. ID NO.	Ácido nucleico o proteína
149	Región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-7-ácido nucleico
150	Región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-7-proteína
57	CDR <sub>1</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-7
58	CDR <sub>2</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-7
59	CDR <sub>3</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-7
151	Región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11-ácido nucleico
152	Región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11-proteína
57	CDR <sub>1</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11
58	CDR <sub>2</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11
59	CDR <sub>3</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11
153	Región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11 N62S-ácido nucleico
154	Región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11 N62S -proteína
57	CDR <sub>1</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11 N62S
148	CDR <sub>2</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11 N62S
59	CDR <sub>3</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11 N62S
155	Región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-21-ácido nucleico
156	Región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-21-proteína



ES 2 566 602 T3

<b>SEQ. ID NO.</b>	<b>Ácido nucleico o proteína</b>
57	CDR <sub>1</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-21
58	CDR <sub>2</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-21
59	CDR <sub>3</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-21
157	Región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-23-ácido nucleico
158	Región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-23-proteína
57	CDR <sub>1</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-23
58	CDR <sub>2</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-23
59	CDR <sub>3</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-23
159	Región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-30-ácido nucleico
160	Región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-30-proteína
57	CDR <sub>1</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-30
58	CDR <sub>2</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-30
59	CDR <sub>3</sub> de cadena pesada Sh24C05 Hv3-30
161	Región variable de cadena pesada Hu24C05 HvA-ácido nucleico
162	Región variable de cadena pesada Hu24C05 HvA-proteína
57	CDR <sub>1</sub> de cadena pesada Hu24C05 HvA
58	CDR <sub>2</sub> de cadena pesada Hu24C05 HvA
59	CDR <sub>3</sub> de cadena pesada Hu24C05 HvA
163	Región variable de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-9-ácido nucleico
164	Región variable de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-9-proteína
60	CDR <sub>1</sub> de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-9
61	CDR <sub>2</sub> de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-9
62	CDR <sub>3</sub> de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-9
165	Región variable de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-16-ácido nucleico

ES 2 566 602 T3

<b>SEQ. ID NO.</b>	<b>Ácido nucleico o proteína</b>
166	Región variable de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-16-proteína
60	CDR <sub>1</sub> de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-16
61	CDR <sub>2</sub> de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-16
62	CDR <sub>3</sub> de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-16
167	Región variable de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-17-ácido nucleico
168	Región variable de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-17-proteína
60	CDR <sub>1</sub> de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-17
61	CDR <sub>2</sub> de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-17
62	CDR <sub>3</sub> de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-17
169	Región variable de cadena ligera (kappa) S1124C05 Kv1-33-ácido nucleico
170	Región variable de cadena ligera (kappa) S1124C05 Kv1-33-proteína
60	CDR <sub>1</sub> de cadena ligera (kappa) S1124C05 Kv1-33
61	CDR <sub>2</sub> de cadena ligera (kappa) S1124C05 Kv1-33
62	CDR <sub>3</sub> de cadena ligera (kappa) S1124C05 Kv1-33
171	Región variable de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-39-ácido nucleico
172	Región variable de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-39-proteína
60	CDR <sub>1</sub> de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-39
61	CDR <sub>2</sub> de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-39
62	CDR <sub>3</sub> de cadena ligera (kappa) Sh24C05 Kv1-39
173	Región variable de cadena ligera (kappa) Hu24C05 KvA-ácido nucleico
174	Región variable de cadena ligera (kappa) Hu24C05 KvA-proteína
60	CDR <sub>1</sub> de cadena ligera (kappa) Hu24C05 KvA
61	CDR <sub>2</sub> de cadena ligera (kappa) Hu24C05 KvA
62	CDR <sub>3</sub> de cadena ligera (kappa) Hu24C05 KvA

ES 2 566 602 T3

Las secuencias de CDR de cadena pesada de anticuerpo monoclonal humanizado (definiciones de Kabat, Chothia, e IMGT) se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11

Kabat			
	CDR1	CDR2	CDR3
24C05	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	<b>TISDGGTYTYPPDNVKG</b> (SEQ ID NO: 58)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-7	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	<b>TISDGGTYTYPPDNVKG</b> (SEQ ID NO: 58)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-11	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYTYPPDNVKG (SEQ ID NO: 58)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-11 N62S	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	<b>TISDGGTYTYPPDSVKG</b> (SEQ ID NO: 148)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-21	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	<b>TISDGGTYTYPPDNVKG</b> (SEQ ID NO: 58)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-23	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	<b>TISDGGTYTYPPDNVKG</b> (SEQ ID NO: 58)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-30	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	<b>TISDGGTYTYPPDNVKG</b> (SEQ ID NO: 58)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
Hu24C05 HvA	DYAMS (SEQ ID NO: 57)	<b>TISDGGTYTYPPDNVKG</b> (SEQ ID NO: 58)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
Chothia			
	CDR1	CDR2	CDR3
24C05	<b>GFTFSDY</b> (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-7	<b>GFTFSDY</b> (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-11	<b>GFTFSDY</b> (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-11 N62S	<b>GFTFSDY</b> (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)

ES 2 566 602 T3

Sh24C05 Hv3-21	<b>GFTFSDY</b> (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-23	<b>GFTFSDY</b> (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
Sh24C05 Hv3-30	<b>GFTFSDY</b> (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
Hu24C05 HvA	<b>GFTFSDY</b> (SEQ ID NO: 75)	SDGGTY (SEQ ID NO: 76)	EWGDYDGFY (SEQ ID NO: 59)
IMGT			
	<b>CDR1</b>	<b>CDR2</b>	<b>CDR3</b>
24C05	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	<b>AREWGDYDGFY</b> (SEQ ID NO: 96)
Sh24C05 Hv3-7	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	<b>AREWGDYDGFY</b> (SEQ ID NO: 96)
Sh24C05 Hv3-11	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	<b>AREWGDYDGFY</b> (SEQ ID NO: 96)
Sh24C05 Hv3-11 N62S	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	<b>AREWGDYDGFY</b> (SEQ ID NO: 96)
Sh24C05 Hv3-21	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	<b>AREWGDYDGFY</b> (SEQ ID NO: 96)
Sh24C05 Hv3-23	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	<b>AREWGDYDGFY</b> (SEQ ID NO: 96)
Sh24C05 Hv3-30	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	<b>AREWGDYDGFY</b> (SEQ ID NO: 96)
Hu24C05 HvA	GFTFSDYA (SEQ ID NO: 94)	ISDGGTYT (SEQ ID NO: 95)	<b>AREWGDYDGFY</b> (SEQ ID NO: 96)

Las secuencias de CDR de cadena ligera Kappa de anticuerpo monoclonal humanizado (definiciones de Kabat, Chothia, e IMGT) se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12

Kabat/Chothia			
	<b>CDR1</b>	<b>CDR2</b>	<b>CDR3</b>
24C05	<b>RASQEISGYLS</b> (SEQ ID NO: 60)	<b>AASTLDS</b> (SEQ ID NO: 61)	<b>LQYDSYPYT</b> (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-9	<b>RASQEISGYLS</b> (SEQ ID NO: 60)	<b>AASTLDS</b> (SEQ ID NO: 61)	<b>LQYDSYPYT</b> (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-16	<b>RASQEISGYLS</b> (SEQ ID NO: 60)	<b>AASTLDS</b> (SEQ ID NO: 61)	<b>LQYDSYPYT</b> (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-17	<b>RASQEISGYLS</b> (SEQ ID NO: 60)	<b>AASTLDS</b> (SEQ ID NO: 61)	<b>LQYDSYPYT</b> (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-33	<b>RASQEISGYLS</b> (SEQ ID NO: 60)	<b>AASTLDS</b> (SEQ ID NO: 61)	<b>LQYDSYPYT</b> (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-39	<b>RASQEISGYLS</b> (SEQ ID NO: 60)	<b>AASTLDS</b> (SEQ ID NO: 61)	<b>LQYDSYPYT</b> (SEQ ID NO: 62)
Hu24C05 KvA	<b>RASQEISGYLS</b> (SEQ ID NO: 60)	<b>AASTLDS</b> (SEQ ID NO: 61)	<b>LQYDSYPYT</b> (SEQ ID NO: 62)
IMGT			
	<b>CDR1</b>	<b>CDR2</b>	<b>CDR3</b>
24C05	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-9	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv-16	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-17	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-33	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
Sh24C05 Kv1-39	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)

ES 2 566 602 T3

Hu24C05 KvA	QEISGY (SEQ ID NO: 101)	AAS	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)
-------------	----------------------------	-----	------------------------------

En las Tablas 11 y 12, las secuencias de CDR más largas para la cadena pesada y la cadena ligera de inmunoglobulina se muestran en negrita.

- 5 Para crear las secuencias de anticuerpo de cadena pesada o kappa quiméricas y humanizadas completas, cada secuencia variable anterior se combina con su respectiva región constante humana. Por ejemplo, una cadena pesada completa comprende una secuencia variable pesada seguida de una secuencia constante de cadena pesada de IgG1 humana o una secuencia constante de cadena pesada de IgG2 humana. Una cadena kappa completa comprende una secuencia variable kappa seguida de una secuencia constante de cadena ligera kappa humana.

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región constante de cadena pesada IgG1 humana (SEQ ID NO: 175)

```

1  gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgccccta gcagcaagag tacatccggg
61  ggcactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc
121 tggaacagtg gagcactcac ttctgggtgc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct
181 ggctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc
241 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc
301 aagagctgag acaagactca cacttgctcc ccattgccctg ccctgaact tctgggaggt
361 cccagcgtct tttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc
421 gaggtgacat gtgttgttgt agacgtttcc cagaggacc cagaggtaa gttcaactgg
481 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat
541 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa
601 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt
661 aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccag tagagaggaa
721 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctacce cagcgacate
781 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg
841 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgttg
901 cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc
961 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag

```

- 10 Secuencia de proteína que define la región constante de cadena pesada IgG1 humana (SEQ ID NO: 176)

```

1  astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavlgss
61  glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapeilgg
121 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
181 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
241 mtkngvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
301 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslsispk

```

Secuencia de ácido nucleico que codifica la región constante de cadena pesada IgG2 humana (SEQ ID NO: 177)

```

1 gcctccacca agggcccacg ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag
61 agcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaacecgg gacgggtgctg
121 tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtccctca
181 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgcectcea gcaacttcgg caccagacc
241 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc
301 aaatgttggtg tcgagtgcc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc
361 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggteacgtgc
421 gtgggtggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc
481 gtggagggtg ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt
541 gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc
601 aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaggg
661 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac
721 caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg
781 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctccatgct ggactccgac
841 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaaac
901 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc
961 tcctgtctc cgggtaaa

```

Secuencia de proteína que define la región constante de cadena pesada IgG2 humana (SEQ ID NO: 178)

```

1 astkgpsvfp lapcsrstse staalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavlgss
61 glyslssvvt vpssnfgtqt ytcnvdhkps ntkvdkter kccvecppcp appvagpsvf
121 lfppkpkdtl misrtpevtc vvvdvshedp evqfnwyvdg vevhnaktkp reeqfnstfr
181 vsvltvvhq dwlngkeykc kvsnkglpap iektisktkg qprepvytl ppsreemtkn
241 qvsltclvkg fypsdiavew esngqpenny ktppldsd gsfflysklt vdksrwqqgn
301 vfscsvmhea lnhhytqksl slspgk

```

5 Secuencia de ácido nucleico que codifica la región constante de cadena ligera kappa humana (SEQ ID NO: 179)

```

1 cgcacagttg ctgccccag cgtgttcatt ttccacctc gcgatgagca gctgaaaagc
61 cgtactgect ctgtcgtatg cttgctcaac aacttttacc cacgtgaggg taaggtgacg
121 tggaagtgg ataatgcact tcaatctgga aacagtcaag agtccgtgac agaacaggac
181 agcaaagact caacttattc actctcttcc accctgactc tgtccaaggc agactatgaa
241 aacacaagg tatacgctg cgaggttaca caccagggtt tgtctagtcc tgtcaccaag
301 tccttcaata ggggcgaatg t

```

Secuencia de proteína que define la región constante de cadena ligera kappa humana (SEQ ID NO: 180)

```

1 rtvaapsvfi fppsdeqlks gtasvvclln nfypreakvq wkvdnalqsg nsqesvteqd
61 skdstyslss tltlskadye khkvyacevt hqglsspvtk sfnrgec

```

10 Las siguientes secuencias representan las secuencias de cadena pesada y ligera de longitud completa reales o contempladas (es decir, que contienen las secuencias de las regiones tanto variable como constante) para cada anticuerpo descrito en este Ejemplo. También se incluyen las secuencias de señal para la secreción apropiada de los anticuerpos en el extremo 5' de las secuencias de ADN o en el extremo amino terminal de las secuencias de proteína. También se contempla en el presente documento que las secuencias de región variable se puedan ligar a otras secuencias de región constante para producir cadenas ligeras y pesadas de IgG de longitud completa activas.

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena pesada de 24C05 quimérica de longitud completa (región variable de cadena pesada de ratón y región constante de IgG1 humana) (SEQ ID NO: 181)

```

1 atgaacttcg ggctcagett gatgttcctt gtccttgtct taaaagggtg ccagtgtgag
61 gtgcagctgg tggaatctgg gggaggctta gtgaagcctg gagggctcct gaaactctcc
121 tgtgcagcct ctggattcac tttcagtga c tatgccatgt cttgggttcg ccagactccg
181 gaaaagaggc tggagtggtt cgcaaccatt agtgatggtg gtacttacac ctactatcca
241 gacaatgtaa agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacaa cctgtacctg
301 caaatgagcc atctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag agaatggggt
361 gattacgacg gatttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcggcctca
421 aaaaagagac caagtgtggt cccactcgcc cctagcagca agagtacatc cgggggact
481 gcagcactcg gctgcctcgt caaggattat tttccagagc cagtaaccgt gagctggaac
541 agtggagcac tcacttctgg tgtccatact tttcctgctg tcctgaaaag ctctggcctg
601 tactcaactca gctccgtcgt gaccgtgcca tcttcatctc tgggactca gacctacatc
661 tgtaatgtaa accacaagcc tagcaatact aaggctgata agcgggtgga acccaagagc
721 tgcgacaaga ctcacacttg tcccccatgc cctgcccctg aacttetggg cggteccagc
781 gtctttttgt tcccaccaa gcctaaagat actctgatga taagtagaac acccgagggt
841 acatgtggtg ttgtagacgt ttcccacgag gaccagagag ttaagttcaa ctggtacggt
901 gatggagtcg aagtacataa tgctaagacc aagcctagag aggagcagta taatagtaca
961 taccgtgtag tcagtgttct cacagtgtg caccaagact ggctcaacgg caaagaatac
1021 aatgcaaag tgtccaacaa agcactccca gccctatcg agaagactat tagtaaggca
1081 aaggggcagc ctctggaacc acaggtgtac actctgccac ccagtagaga ggaaatgaca
1141 aagaaccaag tctcattgac ctgcctggtg aaaggettct accccagega categccggt
1201 gagtgggaga gtaacggtca gcctgagaac aattacaaga caaccccccc agtgctggat
1261 agtgacgggt ctttctttct gtacagtaag ctgactgtgg acaagteccg ctggcagcag
1321 ggtaacgtct tcagctgttc cgtgatgcac gaggcattgc acaaccacta caccagaag
1381 tcactgagcc tgagcccagg gaag

```

5 Secuencia de proteína que define la cadena pesada de 24C05 quimérica de longitud completa (región variable de cadena pesada de ratón y región constante de IgG1 humana) (SEQ ID NO: 182)

```

1 mnfglslmfl vlvkqvqce vqlvesgggl vkpggslkls caasgftfsd yamswvrqtp
61 ekrlwvati sdggttyttyp dnvkgrftis rdnaknnlyl qmshkstedt amyycarewg
121 dydgfdywqg gttltvssas tkgpsvfpla psskstsggt aalgclvkdy fpepvtvswn
181 sgaltsgvht fpavlgssgl yslssvvtvp ssslgtqtyi cnvnhkpsnt kvdkrvepks
241 cdkthtcppc papellgpps vflfppkpkd tlmisrtpev tcvvvdvshe dpevkfnwyv
301 dgvevhakt kpreeqynst yrvsvltvl hqdwlngkey kckvsnkalp apiektiska
361 kgqprepvy tlppsreemt knqvsltclv kgfypsdiav ewesngqpen nykttppvld
421 sdgsfflysk ltvdkrswqg gnvfscsvmh ealhnhytqk slslspgk

```



ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena ligera de 24C05 quimérica de longitud completa (región variable de cadena kappa de ratón y región constante de kappa humana) (SEQ ID NO: 183)

```

1 atggacatga gggttcctgc tcacgttttt ggcttcttgt tgctctgggt tccaggtacc
61 agatgtgaca tccagatgac ccagctctcca tctctcttat ctgcctctct gggagaaaga
121 gtcagcttca cttgtcgggc aagtcaggaa attagtggtt acttaagctg gcttcagcag
181 aaaccagatg gaactattaa acgcctgata tacgccgat ccactttaga ttctgggtgc
241 ccaaaaagggt tcagtggcag taggtctggg tcagattatt ctctcaccat cggcagcctt
301 gagtctgaag atcttgcaga ctattactgt ctacaatatg atagttatcc gtacacgttc
361 ggagggggga ccaagctgga aataaaaacgc acagtgcgcc ctccctccgt gttcatcttt
421 ccaccaagtg atgagcaact gaagtctggg actgcttcag tcgtgtgtct gctgaacaat
481 ttctaccctc gagaagccaa agtccaatgg aaggtagaca acgcactgca gtccggcaat
541 agccaagaat cagttaccga acaggattca aaggacagta catattcctt gagcagcact
601 ctgaccctgt caaaggccga ttacgagaaa cacaaggtct atgcttgcca agtgacacat
661 cagggactgt ccagcccagt gacaaaatct ttaaccctg gggagtgt

```

5 Secuencia de proteína que define la cadena ligera de 24C05 quimérica de longitud completa (región variable de cadena kappa de ratón y región constante de kappa humana) (SEQ ID NO: 184)

```

1 mdmrvpahvf gflllwfpgt rcdiqmtqsp sslsaslger vsitcrasqe isgylswlqq
61 kpdgtikrli yaastldsgv pkrfsgsrsg sdysltigsl esedladyyc lqdsypytf
121 gggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn
181 sqesvteqds kdstyslsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

```

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena pesada Sh24C05 Hv3-7 humanizada de longitud completa (región variable de cadena pesada humanizada y región constante de IgG1 humana) (SEQ ID NO: 185)

```

1 atggacatga gagttcctgc tcagctcctc gggttgctgt tgctttggct ccggggtgct
61 aggtgcgagg ttcagctcgt ggaatctggc ggtgggcttg tacaaccagg aggctccctc
121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaea ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc
181 caagcacceg ggaaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc
241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcgggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt
301 ctctacctgc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga
361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt
421 tctgcctcaa caaaggacc aagtgtgttc cactcgcgcc ctacgagcaa gagtacatcc
481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg
541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc
601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag
661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa
721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc
781 ggtcccagcg tctttttggt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca
841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac
901 tggtagcttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat
961 aatagtacat accgtgtagt cagtgtcttc acagtgctgc accaagactg gctcaacggc
1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt
1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag
1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatcgacc tgcctgggtg aaggcttcta cccagcgcac
1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aaccccccca
1261 gtgctggata gtgacgggtc ttttttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc
1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac
1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

```

5 Secuencia de proteína que define la cadena pesada Sh24C05 Hv3-7 humanizada de longitud completa (región variable de cadena pesada humanizada y región constante de IgG1 humana)(SEQ ID NO: 186)

```

1 mdmrvpaqii gllllwlrga rcevqlvesg gglvqpggsl rlscaasgft fsdyamsivr
61 qapgkglewv atisdggyt yypdnvkgrf tisrdnakns lylqmnsira edtavyycar
121 ewgdydgfdy wgggtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalglv kdyfpepvtv
181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicnvnhkp sntkvdkrve
241 pkscdkthtc ppcpapellig gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtevvvdv shedpevkfn
301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekti
361 skakgpprep qvytlppsre emtknqvslt clvkqfypsd iavewesngq pennykttpp
421 vldsdgsffl yskltvdksr wqqgnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

```

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena pesada Sh24C05 Hv3-11 humanizada de longitud completa (región variable de cadena pesada humanizada y región constante de IgG1 humana) (SEQ ID NO: 187)

```

1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttgget cgggggtgct
61 aggtgccaaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggtccctc
121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atggatcagg
181 caagcacccg ggaagcact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc
241 tattaccctg acaatgtgaa ggtcgggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt
301 ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga
361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt
421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc cactcgcgcc ctagcagcaa gagtacatcc
481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg
541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctctctgt cctgcaaagc
601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag
661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa
721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc
781 ggtcccagcg tctttttggt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca
841 cccgaggtga catgtgttgt ttagacggtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac
901 tggtagcttg atggagtga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat
961 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctc accaagactg gctcaacggc
1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt
1081 agtaagcaca aggggcagcc tcgtgaacea caggtgtaca ctctgccacc eagtagagag
1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgcttctgga aaggctteta cccagcgac
1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca
1261 gtgctggata gtgacgggtc tttcttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc
1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac
1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

```

5 Secuencia de proteína que define la cadena pesada Sh24C05 Hv3-11 humanizada de longitud completa (región variable de cadena pesada humanizada y región constante de IgG1 humana) (SEQ ID NO: 188)

```

1 mdmrvpaql l gllllwlrq rcqvqlvesg gglvkpggsl rlscaasgft fsdyamswir
61 gapgkglewv stisdggyt yypdnvkrf tisrdnakns lylqmnsira edtavyycar
121 ewgdydgydy wgggtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalgcclv kdyfpepvtv
181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicvnhkp sntkvdkrve
241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvudv shedpevkfn
301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekti
361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvslt clvkgfypsd iavewesngq pennykttpp
421 vldsdgsffl yskltvdksr wqqgnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

```

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena pesada de IgG1 Sh24C05 Hv3-11 N62S humanizada de longitud completa (región variable de cadena pesada humanizada y región constante de IgG1 humana) (SEQ ID NO: 189)

```

1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccggggtgct
61 aggtgccaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc
121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcatgctc atggatcagg
181 caagcaccgc ggaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcatggcgg aacgtatacc
241 tattaccctg actccgtgaa gggtcggctc accatttcca gggataacgc aaagaacagt
301 ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga
361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt
421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc cactcggccc ctacgagcaa gagtacatcc
481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg
541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtcataactt ttectgctgt cctgcaaagc
601 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag
661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa
721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc
781 ggtcccagcg tctttttggt ccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca
841 cccgaggtga catgtgttgt tctagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac
901 tggtagcttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat
961 aatagtacat accgtgtagt cagtgtcttc acagtgtctc accaagactg gctcaacgge
1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt

1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgecaec cagtagagag
1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgcttgggta aaggctteta cccagcgcac
1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac accccccca
1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtccccg
1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac
1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

```

5 Secuencia de proteína que define la cadena pesada de IgG1 Sh24C05 Hv3-11 N62S humanizada de longitud completa (región variable de cadena pesada humanizada y región constante de IgG1 humana) (SEQ ID NO: 190)

```

1 mdmrvpaql1 gl1llwlrge rcqvqlvesg gglvkpggs1 rlscaasgft fsdyamswir
61 gapgkglewv stisdggyt yypdsvkgrf tisrdnakns lylqmnsira edtavyycar
121 ewgdydgdgy wqggtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalglv kdyfpepvtv
181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssv tvpssslgtq tyicnvnhkp sntkvdkrve
241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtevvvdv shedpevkfn
301 wyvdgvevhn aktkpreegy nstyrvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiecti
361 skakgpprep qvytlppsre emtknqvslt clvkgfyps d iavewesngq penhykttpp
421 vldsdgsffl yskltvdksr wqggnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

```

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena pesada de IgG2 Sh24C05 Hv3-11 N62S humanizada de longitud completa (región variable de cadena pesada humanizada y región constante de IgG2 humana) (SEQ ID NO: 191)

```

1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct
61 aggtgccaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc
121 agactgagtt gtgcegttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atggatcagg
181 caagcaccgg ggaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc
241 tattaccctg actccgtgaa gggtcgggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt
301 ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgogcccga
361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt
421 tctgcctcca ccaagggccc atcggctctc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc
481 gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg
541 tcgtggaact caggcgtctt gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc
601 tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcaeccag
661 acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag
721 cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc
781 ttctctctcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacc
841 tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac
901 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc
961 cgtgtggtea gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag
1021 tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa
1081 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag
1141 aaccaggtca gcctgacctg cctggcctaaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctggag
1201 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc
1261 gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg
1321 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc
1381 ctctccctgt ctccgggtaa a

```

5 Secuencia de proteína que define la cadena pesada de IgG2 Sh24C05 Hv3-11 N62S humanizada de longitud completa (región variable de cadena pesada humanizada y región constante de IgG2 humana) (SEQ ID NO: 192)

```

1 mdmrvpaqil gllllwlrqa rcqvqlvesg gglvkpggsl rlscaasgft fsdyamswir
61 gapgkglewv stisdggyt yypdsvkgrf tisrdnakns lylqmnsira edtavyycar
121 ewgdydgfdy wgggtlvtvs sastkgpsvf plapcsrsts estaalgclv kdyfpepvtv
181 swnsgaltsg vhtfpavlls sglyslssvv tvpssnfgtq tytcnvdhkp sntkvdktve
241 rkccvecppc pappvagpsv flfppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvshed pevqfnwyvd
301 gvevhnaktk preeqfnstf rvsvlvtvvh qdwlngkeyk ckvsnkglpa piektisktk
361 gqprepqvyt lppsreemtk nqvsltclvk gfypsdiave wesngqpenn ykttppmls
421 dgsfflyskl tvdksrwqgg nvfscsvmhe alhnhytqks lslspgk

```

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena pesada Sh24C05 Hv3-21 humanizada de longitud completa (región variable de cadena pesada humanizada y región constante de IgG1 humana) (SEQ ID NO: 193)

```

1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct
61 aggtgcgagg ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc
121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgctc
181 caagcaccgc ggaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc
241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcgggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt
301 ctctatttgc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgttacta ctgcgcccga
361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt
421 tctgectcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc
481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg
541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaacg
601 tctggcctgt actcactcag ctccgctcgt accgtgcat ettcactctt gggcactcag
661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaataeta aggtcgataa gggggtgaa
721 cccaagaget gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc
781 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca
841 cccgaggtga catgtgttgt ttagacggt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac
901 tggtagcttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat
961 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctc accaagactg getcaacggc
1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt
1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca cagggtgaca ctctgcccacc cagtagagag
1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgccctggtg aaggcttcta cccagcgcac
1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca
1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc
1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac
1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

```

5 Secuencia de proteína que define la cadena pesada Sh24C05 Hv3-21 humanizada de longitud completa (región variable de cadena pesada humanizada y región constante de IgG1 humana) (SEQ ID NO: 194)

```

1 mdmrvpaql1 gllllwlrqa rcevqlvesg gglvkpggs1 rlscaasgft fsdyamswvr
61 qapgkglewv stisdggyt yypdnvkgrf tisrdnakns lylqmns1ra e0tavvyicar
121 ewgdydgfdy wgggtlvtvs sastkgpsvf plapssksts ggtaalglv kdyfpepvtv
181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicnvnhkp sntkvdkrve
241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn
301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekti
361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvslt clvkgfypsd iavewesngq pennyktpp
421 vldsdgsffl yskltvdksr wqggnvfscs vmhealthnhy tqkslslspg k

```

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena pesada Sh24C05 Hv3-23 humanizada de longitud completa (región variable de cadena pesada humanizada y región constante de IgG1 humana) (SEQ ID NO: 195)

```

1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cccgggtgct
61 aggtgcgagg ttcagcttct ggaatctggc ggtgggcttg tacagccagg aggctccctc
121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcatggtc atgggtgcgc
181 caagcaccgc ggaaaggact ggagtgggtt tcaactatca gcgatggcgg aacgtatacc
241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcgggtc accatttcca gggataacag caagaacaca
301 ctctatctcc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgccga
361 gaatggggag attatgatgg gttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt
421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc cactcgcgcc ctagcagcaa gactacatcc
481 gggggcactg cagcaactcg ctgectcgte aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg
541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc
601 tctggcctgt actcactcag ctccgtctgt accgtgccat cttcatctct gggcactcag
661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gccgggtgaa
721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgccctga acttctgggc
781 ggtcccagcg tctttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca
841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac
901 tggtagcttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat
961 aatagtagat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctc accaagactg gctcaacgce
1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcacteccag cccctatcga gaagactatt
1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca cagggtgaca ctctgccacc cagtagagag
1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgcctggtga aaggcttcta ccccagcgac
1201 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca
1261 gtgctggata gtgacgggctc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcgccg
1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac
1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

```

5 Secuencia de proteína que define la cadena pesada Sh24C05 Hv3-23 humanizada de longitud completa (región variable de cadena pesada humanizada y región constante de IgG1 humana)(SEQ ID NO: 196)

```

1 mdmrvpaqli gllllwlrge rcevqllesg gglvqpggsl rlscaasgft fsdyamswvr
61 qapggkglewv stisdggyt yypdnvkrf tisrdnsknt lylqmnsira edtavyycar
121 ewgdydgfdy wgggtlvtvs sastkqpsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepvtv
181 swnsgaltsg vhtfpavtqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicvnvhkp sntkvdkrve
241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtecvvvdv shedpevkfn
301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekti
361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvslt clvkgfypsd iavewesngq pennykttpp
421 vldsdgsffl yskltvdksr wqggnvfscs vmhealhnhy tqklsllspg k

```

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena pesada Sh24C05 Hv3-30 humanizada de longitud completa (región variable de cadena pesada humanizada y región constante de IgG1 humana) (SEQ ID NO: 197)

```

1 atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct
61 aggtgccagg ttcagctggt ggaatctggc ggtggggtag tacaaccagg acggtccctc
121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc
181 caagcaccog ggaagaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc
241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataactc aaagaacacc
301 ctctatctec aatgagtag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga
361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt
421 tctgcctcaa caaaggacc aagtgtgttc cactcgcgcc ctagcagcaa gagtacatcc
481 gggggcactg cagcactcgg ctgectcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg
541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaage
601 tctggcctgt actcactcag ctccgctcgtg accgtgccat ctctatctct gggcactcag
661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gggggtggaa
721 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgcccctga acttctgggc
781 ggtcccagcg tctttttgtt cccaacaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca
841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacggt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac
901 tggtagcttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat
961 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgctgc accaagactg gctcaacggc
1021 aaagaataca aatgcaaagt gtcacaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt
1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca cagggtgaca ctctgccacc cagtagagag
1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatcgacc tgcctggtga aaggcttcta cccagcgcac
1201 atcgccttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aaccccccca
1261 gtgctggata gtgaccggtc tttctttctg taagtaagc tgactgtgga caagtcccgc
1321 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcaag aggcattgca caaccactac
1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

```

5 Secuencia de proteína que define la cadena pesada Sh24C05 Hv3-30 humanizada de longitud completa (región variable de cadena pesada humanizada y región constante de IgG humana) (SEQ ID NO:198)

```

1 mdmrvpaql l gllllwlr ga rcqvqlvesg ggvvqpgrsl rlscaasgft fsdyamsivr
61 qapgkglewv atisdggyt yypdnvkrf tirdnsknt lylqmsslra edtavyyicar
121 ewgdydgfdy wqggtlvts sastkgpsvf plapssksts ggtaalgclv kdyppepvtv
181 swnsgaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtq tyicnvnhkp sntkvdkrve
241 pkscdkthtc ppcpapelig gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtevvvdv shedpevkfn
301 wyvdgvevhn aktkpreegy nstyrvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekti
361 skakgqprep qvytlppsre emtknqvslt clvkgyfyps iavewesngq pennykttpp
421 vldsdgsffl yskltvdksr wqggnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

```



ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena pesada Hu24C05 HvA humanizada de longitud completa (región variable de cadena pesada humanizada y región constante de IgG1 humana) (SEQ ID NO: 199)

```

1 atggacatga gagttcctgc tcagctgetc gggttgctgt tgctttggct ceggggtgct
61 aggtgcgagg ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc
121 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctcegact atgcgatgte atgggtgcmc
181 caagcacccg ggaaaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc
241 tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataacgc aaagaacagt
301 ctctaöcttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgttacta ctgcgccga
361 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt
421 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc cactcgcctc etagcagcaa gagtacatcc
481 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg
541 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccataett ttctgctgt cctgcaaagc
601 tctggcctgt actcactcag ctccgctcgtg accgtgccat cttcactctc gggcactcag
661 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaactactá aggtcgataa gcggggtgaa
721 cecaagagct ggcacaagac tcacacttgt cccccatgcc ctgcccctga acttctgggc
781 ggtcccagcg tctttttggt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca
841 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaae
901 tggtagcttg atggagtcga agtacataat getaagacca agcctagaga ggagcagtat
961 aatagtaeat accgtgtagt cagtgttctc acagtgctgc accaagactg gctcaacggc
1021 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt
1081 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag
1141 gaaatgacaa agaaccaagt ctcatcgacc tgcctggtga aaggcttcta ccccagcga
1201 atcgccttg agtgggagag taacggtcag ectgagaaca attacaagae aacccccca
1261 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg táacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc
1321 tggcagcagc gtaacgtett cagetgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac
1381 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag

```

5 Secuencia de proteína que define la cadena pesada Hu24C05 HvA humanizada de longitud completa (región variable de cadena pesada humanizada y región constante de IgG1 humana)(SEQ ID NO: 200)

```

1 mdmrvpaql l gllllwlrca rcevqlvesg gglvkpggs l rlscaasgft fsdyamswvr
61 qapgkglewv atisdggyt yypdnvkrf tirdnakns lylqmns lra edtavyycar
121 ewgdydgfdy wgggtlvtvs sastkqpsvf plapssksts ggtaalgclv kdyfpepvtv
181 swngaltsg vhtfpavlqs sglyslssvv tvpssslgtg tyicnvnhkp snkvdkrve
241 pkscdkthtc ppcpapellg gpsvflfppk pkdtlmisrt pevtcvvvdv shedpevkfn
301 wyvdgvevhn aktkpreeqy nstyrvsvl tvlhqdwlng keykckvsnk alpapiekti
361 skakgqprep gvytlppsre emtknqvslt clvkgyfyps iavewesngg pennyktpp
421 vldsdgsffl yskltvdksr wqggnvfscs vmhealhnhy tqkslslspg k

```

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena ligera Sh24C05 Kv1-9 humanizada de longitud completa (región variable de cadena kappa humanizada y región constante humana)(SEQ ID NO: 201)

```

1 atggacatga ggggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct
61 cgttgcgata ttcagttgac ccaatcacct agcttcctct cagcttccgt gggcgacaga
121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtaccaacag
181 aagcccggaa aagcccctaa gctgttgatc tatgctgctg caaccttggg tagcgggtgtc
241 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga acagagttca ctctgacaat ttctagcctt
301 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt
361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc
421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgett gctcaacaac
481 ttttaccacac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac
541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcaact ctcttcacc
601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac
661 cagggtttgt ctagtctctgt caccaagtcc tcaataggg gcgaatgt

```

5 Secuencia de proteína que define la cadena ligera Sh24C05 Kv1-9 humanizada de longitud completa (región variable de cadena kappa humanizada y región constante humana) (SEQ ID NO: 202)

```

1 mdmrvpaql1 gllllwlrqa rcdiqltqsp sflsasvgdr vtitcrasqe isgylswyqq
61 kpgkapklli yaastldsgv psrfsgsgsg teflttissl qpedfatyyc lqydsypytf
121 gqgtnkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvc1lnn fypreakvqw kvdnalqsgn
181 sqesvteqds kdstyslsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

```

Secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena ligera Sh24C05 Kv1-16 humanizada de longitud completa (región variable de cadena kappa humanizada y región constante humana)(SEQ ID NO: 203)

```

1 atggacatga ggggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct
61 cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagctctct cagcttccgt gggcgacaga
121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtttcaacag
181 aagcccggaa aggccccgaa gagcttgatc tatgctgctg caaccttggg tagcgggtgtc
241 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga accgacttta ctctgacaat ttctagcctt
301 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt
361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc
421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgett gctcaacaac
481 ttttaccacac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac
541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcaact ctcttcacc
601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac
661 cagggtttgt ctagtctctgt caccaagtcc tcaataggg gcgaatgt

```

10 Secuencia de proteína que define la cadena ligera Sh24C05 Kv1-16 humanizada de longitud completa (región variable de cadena kappa humanizada y región constante humana) (SEQ ID NO: 204)

```

1 mdmrvpaql1 gllllwlrqa rcdiqmtqsp sflsasvgdr vtitcrasqe isgylswfqq
61 kpgkapksli yaastldsgv psrfsgsgsg tdflltissl qpedfatyyc lqydsypytf
121 gqgtnkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvc1lnn fypreakvqw kvdnalqsgn
181 sqesvteqds kdstyslsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

```

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena ligera Sh24C05 Kv1-17 humanizada de longitud completa (región variable de cadena kappa humanizada y región constante humana)(SEQ ID NO: 205)

```

1 atggacatga gggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct
61 cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga
121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtatcaacag
181 aagcccggaa aagcccaca gaggttgac tatgctgcgt caaccttggg tagcgggtgc
241 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga accgagttca ctctgacaat ttctagcctt
301 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt
361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagegt gttcattttc
421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac
481 ttttaccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac
541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc
601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac
661 cagggtttgt ctagtctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt

```

5 Secuencia de proteína que define la cadena ligera Sh24C05 Kv1-17 humanizada de longitud completa (región variable de cadena kappa humanizada y región constante humana) (SEQ ID NO: 206)

```

1 mdmrvpaql1 gl111lwlrga rcdiqmtqsp ss1sasvqdr vtitcrasqe isgy1swyqq
61 kpgkapkrli yaastldsgv psrfsqsgsg tdf1t1ss1 qpeditatp1c lqydsypytf
121 gggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvc11nn fypreakvqw kvdnalqsgn
181 sqesvteqds kdstylsst 1t1skadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

```

Secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena ligera Sh24C05 Kv1-33 humanizada de longitud completa (región variable de cadena kappa humanizada y región constante humana)(SEQ ID NO: 207)

```

1 atggacatga gggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct
61 cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga
121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtaccaacag
181 aagcccggaa agggcccaaa gctgttgac tatgctgcgt caaccttggg tagcgggtgc
241 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga acagacttta cttttacaat ttctagcctt
301 cagccagagg acatcgcca gactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt
361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagegt gttcattttc
421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac
481 ttttaccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac
541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttccacc
601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac
661 cagggtttgt ctagtctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt

```

10 Secuencia de proteína que define la cadena ligera Sh24C05 Kv1-33 humanizada de longitud completa (región variable de cadena kappa humanizada y región constante humana) (SEQ ID NO: 208)

```

1 mdmrvpaql1 gl111lwlrga rcdiqmtqsp ss1sasvqdr vtitcrasqe isgy1swyqq
61 kpgkapklli yaastldsgv psrfsqsgsg tdf1t1ss1 qpeditatp1c lqydsypytf
121 gggtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvvc11nn fypreakvqw kvdnalqsgn
181 sqesvteqds kdstylsst 1t1skadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

```

ES 2 566 602 T3

Secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena ligera Sh24C05 Kv1-39 humanizada de longitud completa (región variable de cadena kappa humanizada y región constante humana)(SEQ ID NO: 209)

```

1 atggacatga gggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtgget gagaggagct
61 cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga
121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtatcaacag
181 aagcccggaa aagcccctaa gctgttgatc tatgetgcgt caaccttga tagcgggtgc
241 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga actgacttca ctctgacaat ttctagcctt
301 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt
361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc
421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac
481 ttttaccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaac
541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa ettattcact ctcttccacc
601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga gggtacacac
661 cagggtttgt ctagtctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt

```

5 Secuencia de proteína que define la cadena ligera Sh24C05 Kv1-39 humanizada de longitud completa (región variable de cadena kappa humanizada y región constante humana) (SEQ ID NO: 210)

```

1 mdmrvpaql1 gllllwlrga rcdiqmtqsp sssasvgr vtitcrasqe isgylswyqq
61 kpgkapklli yaastldsgv psrfsgsgsg tdflltissl qpedfatyye lqydsypytf
121 gqgkcleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn
181 sqesvteqds kdstylsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

```

Secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena ligera Hu24C05 KvA humanizada de longitud completa (región variable de cadena kappa humanizada y región constante humana) (SEQ ID NO: 211)

```

1 atggacatga gggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtgget gagaggagct
61 cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga
121 gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gctgcaacag
181 aagcccggag gcgccatcaa gaggttgatc tatgctgcgt caaccttga tagcgggtgc
241 ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga agtgactaca ctctgacaat ttctagcctt
301 cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt
361 gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg cccccagcgt gttcattttc
421 ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac
481 ttttaccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaac
541 agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa ettattcact ctcttccacc
601 ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga gggtacacac
661 cagggtttgt ctagtctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt

```

10 Secuencia de proteína que define la cadena ligera Hu24C05 KvA humanizada de longitud completa (región variable de cadena kappa humanizada y región constante humana) (SEQ ID NO: 212)

```

1 mdmrvpaql1 gllllwlrga rcdiqmtqsp sssasvgr vtitcrasqe isgylswlqq
61 kpggaikrli yaastldsgv psrfsgsgsg sdytltissl qpedfatyye lqydsypytf
121 gqgkcleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg tasvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn
181 sqesvteqds kdstylsst ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

```

## ES 2 566 602 T3

Por conveniencia, la Tabla 13 proporciona una tabla de concordancia que muestra la SEQ ID NO. de cada secuencia discutida en este Ejemplo.

**Tabla 13**

SEQ ID NO.	Ácido nucleico o proteína
175	Constante de IgG1 humana-ácido nucleico
176	Constante de IgG1 humana-proteína
177	Constante de IgG2 humana-ácido nucleico
178	Constante de IgG2 humana-proteína
179	Constante de Kappa humana-ácido nucleico
180	Constante de Kappa humana-proteína
181	Variable de cadena pesada de ratón de 24C05 quimérica + constante de IgG1 humana-ácido nucleico
182	Variable de cadena pesada de ratón de 24C05 quimérica + constante de IgG1 humana-proteína
183	Variable de cadena ligera de ratón de 24C05 quimérica + constante de Kappa humana-ácido nucleico
184	Variable de cadena ligera de ratón de 24C05 quimérica + constante de Kappa humana-proteína
185	Variable humana pesada Sh24C05 Hv3-7 humanizada + constante de IgG1 humana-ácido nucleico
186	Variable humana pesada Sh24C05 Hv3-7 humanizada + constante de IgG1 humana-proteína
187	Variable humana pesada Sh24C05 Hv3-11 humanizada + constante de IgG1 humana-ácido nucleico
188	Variable humana pesada Sh24C05 Hv3-11 humanizada + constante de IgG1 humana-proteína
189	Variable humana pesada de IgG1 Sh24C05 Hv3-11 N62S humanizada + constante de IgG1 humana-ácido nucleico
190	Variable humana pesada de IgG1 Sh24C05 Hv3-11 N62S humanizada + constante de IgG1 humana-proteína
191	Variable humana pesada de IgG2 Sh24C05 Hv3-11 N62S humanizada + constante de IgG2 humana-ácido nucleico
192	Variable humana pesada de IgG2 Sh24C05 Hv3-11 N62S humanizada + constante de IgG2 humana-proteína
193	Variable humana pesada Sh24C05 Hv3-21 humanizada + constante de IgG1 humana-ácido nucleico

ES 2 566 602 T3

SEQ ID NO.	Ácido nucleico o proteína
194	Variable humana pesada Sh24C05 Hv3-21 humanizada + constante de IgG1 humana-proteína
195	Variable humana pesada Sh24C05 Hv3-23 humanizada + constante de IgG1 humana-ácido nucleico
196	Variable humana pesada Sh24C05 Hv3-23 humanizada + constante de IgG1 humana-proteína
197	Variable humana pesada Sh24C05 Hv3-30 humanizada + constante de IgG1 humana-ácido nucleico
198	Variable humana pesada Sh24C05 Hv3-30 humanizada + constante de IgG1 humana-proteína
199	Variable humana pesada Hu24C05 HvA humanizada + constante de IgG1 humana-ácido nucleico
200	Variable humana pesada Hu24C05 HvA humanizada + constante de IgG1 humana-proteína
201	Variable humana Sh24C05 Kv1-9 humanizada + constante de Kappa humana-ácido nucleico
202	Variable humana Sh24C05 Kv1-9 humanizada + constante de Kappa humana-proteína
203	Variable humana Sh24C05 Kv1-16 humanizada + constante de Kappa humana-ácido nucleico
204	Variable humana Sh24C05 Kv1-16 humanizada + constante de Kappa humana-proteína
205	Variable humana Sh24C05 Kv1-17 humanizada + constante de Kappa humana-ácido nucleico
206	Variable humana Sh24C05 Kv1-17 humanizada + constante de Kappa humana-proteína
207	Variable humana Sh24C05 Kv1-33 humanizada + constante de Kappa humana-ácido nucleico
208	Variable humana Sh24C05 Kv1-33 humanizada + constante de Kappa humana-proteína
209	Variable humana Sh24C05 Kv1-39 humanizada + constante de Kappa humana-ácido nucleico
210	Variable humana Sh24C05 Kv1-39 humanizada + constante de Kappa humana-proteína
211	Variable humana Hu24C05 KvA humanizada + constante de Kappa humana-ácido nucleico
212	Variable humana Hu24C05 KvA humanizada + constante de Kappa humana-proteína

La siguiente Tabla 14 muestra los anticuerpos que contienen cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina quiméricas y cada una de las posibles combinaciones de las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina humanizadas de longitud completa.

Tabla 14

Nombre del anticuerpo	Cadena ligera	Cadena pesada
Sh24C05-1	24C05 Quimérica Kappa (SEQ ID NO: 184)	GP203 24C05 Quimérica Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 182)
Sh24C05-14	Hu24C05 KvA Kappa (SEQ ID NO: 212)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)
Sh24C05-15	Hu24C05 KvA Kappa (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-21 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-16	Hu24C05 KvA Kappa (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-23 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-17	Hu24C05 KvA Kappa (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-30 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-18	Hu24C05 KvA Kappa (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-7 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-19	Hu24C05 KvA Kappa (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-11 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 188)
Sh24C05-19 N62S IgG1	Hu24C05 KvA Kappa (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 190)
Sh24C05-19 N62S IgG2	Hu24C05 KvA Kappa (SEQ ID NO: 212)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Pesada IgG2 (SEQ ID NO: 192)
Sh24C05-20	Sh24C05 Kv1-16 Kappa (SEQ ID NO: 204)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)
Sh24C05-21	Sh24C05 Kv1-16 Kappa (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-21 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-22	Sh24C05 Kv1-16 Kappa (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-23 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-23	Sh24C05 Kv1-16 Kappa (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-30 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-24	Sh24C05 Kv1-16 Kappa (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-7 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-25	Sh24C05 Kv1-16 Kappa (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-11 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 188)

ES 2 566 602 T3

<b>Nombre del anticuerpo</b>	<b>Cadena ligera</b>	<b>Cadena pesada</b>
Sh24C05-25 N62S IgG1	Sh24C05 Kv1-16 Kappa (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 190)
Sh24C05-25 N62S IgG2	Sh24C05 Kv1-16 Kappa (SEQ ID NO: 204)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Pesada IgG2 (SEQ ID NO: 192)
Sh24C05-26	Sh24C05 Kv1-17 Kappa (SEQ ID NO: 206)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)
Sh24C05-27	Sh24C05 Kv1-17 Kappa (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-21 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-28	Sh24C05 Kv1-17 Kappa (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-23 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-29	Sh24C05 Kv1-17 Kappa (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-30 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-30	Sh24C05 Kv1-17 Kappa (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-7 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-31	Sh24C05 Kv1-17 Kappa (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-11 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 188)
Sh24C05-31 N62S IgG1	Sh24C05 Kv1-17 Kappa (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 190)
Sh24C05-31 N62S IgG2	Sh24C05 Kv1-17 Kappa (SEQ ID NO: 206)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Pesada IgG2 (SEQ ID NO: 192)
Sh24C05-32	Sh24C05 Kv1-33 Kappa (SEQ ID NO: 208)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)
Sh24C05-33	Sh24C05 Kv1-33 Kappa (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-21 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-34	Sh24C05 Kv1-33 Kappa (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-23 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-35	Sh24C05 Kv1-33 Kappa (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-30 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-36	Sh24C05 Kv1-33 Kappa (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-7 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 186)



ES 2 566 602 T3

<b>Nombre del anticuerpo</b>	<b>Cadena ligera</b>	<b>Cadena pesada</b>
Sh24C05-37	Sh24C05 Kv1-33 Kappa (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-11 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 188)
Sh24C05-37 N62S IgG1	Sh24C05 Kv1-33 Kappa (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 190)
Sh24C05-37 N62S IgG2	Sh24C05 Kv1-33 Kappa (SEQ ID NO: 208)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Pesada IgG2 (SEQ ID NO: 192)
Sh24C05-38	Sh24C05 Kv1-9 Kappa (SEQ ID NO: 202)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)
Sh24C05-39	Sh24C05 Kv1-9 Kappa (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-21 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-40	Sh24C05 Kv1-9 Kappa (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-23 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-41	Sh24C05 Kv1-9 Kappa (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-30 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 198)
Sh24C05-42	Sh24C05 Kv1-9 Kappa (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-7 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-43	Sh24C05 Kv1-9 Kappa (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-11 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 188)
Sh24C05-43 N62S IgG1	Sh24C05 Kv1-9 Kappa (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 190)
Sh24C05-43 N62S IgG2	Sh24C05 Kv1-9 Kappa (SEQ ID NO: 202)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Pesada IgG2 (SEQ ID NO: 192)
Sh24C05-44	Sh24C05 Kv1-39 Kappa (SEQ ID NO:210)	Hu24C05 HvA IgG1 (SEQ ID NO: 200)
Sh24C05-45	Sh24C05 Kv1-39 Kappa (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-21 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 194)
Sh24C05-46	Sh24C05 Kv1-39 Kappa (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-23 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 196)
Sh24C05-47	Sh24C05 Kv1-39 Kappa (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-30 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 198)

Nombre del anticuerpo	Cadena ligera	Cadena pesada
Sh24C05-48	Sh24C05 Kv1-39 Kappa (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-7 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 186)
Sh24C05-49	Sh24C05 Kv1-39 Kappa (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-11 Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 188)
Sh24C05-49 N62S IgG1	Sh24C05 Kv1-39 Kappa (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Pesada IgG1 (SEQ ID NO: 190)
Sh24C05-49 N62S IgG2	Sh24C05 Kv1-39 Kappa (SEQ ID NO: 210)	Sh24C05 Hv3-11 N62S Pesada IgG2 (SEQ ID NO: 192)

A continuación se designa la construcción de anticuerpo que contiene las cadenas pesadas y ligeras quiméricas de longitud completa:

5 **24C05 quimérico** = cadena pesada de 24C05 quimérica de longitud completa (región variable de ratón y región constante de IgG1 humana) (SEQ ID NO: 182) más cadena ligera de 24C05 quimérica de longitud completa (región variable de ratón y región constante de Kappa humana) (SEQ ID NO: 184)

A continuación se designan cuatro de las posibles construcciones de anticuerpo que contienen las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina de longitud completa que contienen regiones variables humanizadas:

10 **Sh24C05-25 N62S IgG1** = región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11 N62S humanizada y región constante de IgG1 humana (SEQ ID NO: 190) más región variable de cadena ligera Sh24C05 Kv1-16 y región constante de Kappa humana (SEQ ID NO: 204)

**Sh24C05-25 N62S IgG2** = región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11 N62S humanizada y región constante de IgG2 humana (SEQ ID NO: 192) más región variable de cadena ligera Sh24C05 Kv1-16 y región constante de Kappa humana (SEQ ID NO: 204)

15 **Sh24C05-31 N62S IgG1** = región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11 N62S humanizada y región constante de IgG1 humana (SEQ ID NO: 190) más región variable de cadena ligera Sh24C05 Kv1-17 y región constante de Kappa humana (SEQ ID NO: 206)

**Sh24C05-31 N62S IgG2** = región variable de cadena pesada Sh24C05 Hv3-11 N62S humanizada y región constante de IgG2 humana (SEQ ID NO: 192) más región variable de cadena ligera Sh24C05 Kv1-17 y región constante de Kappa humana (SEQ ID NO: 206)

20 B. Afinidades de unión de anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 humanizados y quiméricos

Las afinidades de unión y la cinética de interacción de los anticuerpos monoclonales producidos en el Ejemplo 12 frente a proteína monomérica ErbB3 humana recombinante (rhErbB3 escindida) se midieron mediante resonancia superficial de plasmones usando un instrumento Biacore® T100 (Biacore). El ErbB3 monomérico se obtuvo mediante escisión de proteasa de rhErbB3-Fc (R&D Systems, n.º de cat. 348-RB).

25 Se inmovilizó Fc de IgG de cabra anti-humana (Jackson ImmunoResearch, n.º de catálogo 109-005-098) en chips sensores CM4 de dextrano carboximetilado (Biacore, n.º de catálogo BR-1005-34) mediante acoplamiento de amina (Biacore, n.º de catálogo BR-1000-50) usando un protocolo de acoplamiento convencional de acuerdo con las instrucciones del vendedor. Los análisis se llevaron a cabo a 37 °C usando PBS (Invitrogen, n.º de catálogo 14040-133) que contenía un 0,05 % de tensioactivo P20 (Biacore, n.º de catálogo BR-1000-54) como tampón de  
30 procesado.

Los anticuerpos se capturaron en celdas de flujo individuales con un caudal de 60 µl/minuto. El tiempo de inyección se hizo variar para cada anticuerpo para producir una  $R_{max}$  entre 30 y 60 RU. El tampón o el rhErbB3-Fc diluidos en tampón de procesado se inyectaron secuencialmente sobre una superficie de referencia (ningún anticuerpo capturado) y la superficie activa (anticuerpo a ensayar) durante 300 segundos a 60 µl/minuto. La fase de disociación se monitorizó durante hasta 3600 segundos. A continuación, se regeneró la superficie con dos inyecciones de 60 segundos de Glicina-HCl a pH 2,25 (preparada a partir de Glicina a pH 2,0 (Biacore, n.º de catálogo BR-1003-55) y pH 2,5 (Biacore, n.º de catálogo BR-1003-56)) con un caudal de 60 µl/minuto. Para el análisis sistemático inicial, se sometieron a ensayo únicamente una o dos concentraciones de rhErbB3 escindido, por lo general 5,0 y 1,25 nM (los  
35

resultados se resumen en la Tabla 15).

5 Los parámetros cinéticos se determinaron usando la función cinética del software BIAevaluation (Biacore) con doble resta de referencia. Se determinaron los parámetros cinéticos para cada anticuerpo,  $k_a$  (constante de velocidad de asociación),  $k_d$  (constante de velocidad de disociación) y  $K_D$  (constante de equilibrio de disociación). Los anticuerpos monoclonales iniciales se analizaron sistemáticamente usando el sobrenadante del medio de cultivo celular que contenía el anticuerpo secretado, y los valores cinéticos de los anticuerpos monoclonales en rhErbB3 escindido a 37 °C se resumen en la Habla 15.

**Tabla 15**

Anticuerpo	$k_a$ (1/Ms)	$k_d$ (1/s)	$K_D$ (M)	n
Sh24C05-1	2,52E+06	4,48E-04	1,78E-10	3
Sh24C05-14	2,88E+06	4,98E-04	1,73E-10	2
Sh24C05-15	2,67E+06	4,99E-04	1,87E-10	2
Sh24C05-16	2,75E+06	4,04E-04	1,47E-10	2
Sh24C05-17	2,79E+06	4,17E-04	1,50E-10	2
Sh24C05-18	2,88E+06	4,63E-04	1,61E-10	2
Sh24C05-20	3,00E+06	2,55E-04	8,55E-11	2
Sh24C05-20	2,67E+06	5,91E-04	2,21E-10	2
Sh24C05-21	3,11E+06	6,62E-04	2,20E-10	2
Sh24C05-22	2,79E+06	6,01E-04	2,16E-10	2
Sh24C05-23	2,79E+06	7,21E-04	2,63E-10	2
Sh24C05-24	2,90E+06	6,28E-04	2,18E-10	2
Sh24C05-25	2,63E+06	4,59E-04	1,75E-10	2
Sh24C05-26	3,36E+06	7,39E-04	2,20E-10	2
Sh24C05-27	3,34E+06	7,98E-04	2,40E-10	2
Sh24C05-28	3,26E+06	6,14E-04	1,89E-10	2
Sh24C05-29	3,25E+06	5,88E-04	1,82E-10	2
Sh24C05-30	4,48E+06	7,87E-04	1,90E-10	2
Sh24C05-31	3,47E+06	2,92E-04	8,65E-11	2
Sh24C05-32	9,98E+06	6,02E-03	6,03E-10	1

## ES 2 566 602 T3

Anticuerpo	$k_a$ (1/Ms)	$k_d$ (1/s)	$K_D$ (M)	n
Sh24C05-33	4,02E+06	4,33E-03	1,08E-09	1
Sh24C05-34	1,09E+07	6,00E-03	5,52E-10	1
Sh24C05-35	8,44E+06	5,53E-03	6,55E-10	1
Sh24C05-36	5,18E+06	4,34E-03	8,37E-10	1
Sh24C05-37	5,94E+06	2,00E-03	3,74E-10	2
Sh24C05-38	2,71E+07	1,54E-02	5,67E-10	1
Sh24C05-39	1,18E+07	9,67E-03	8,10E-10	1
Sh24C05-40	2,11E+07	1,06E-02	5,03E-10	1
Sh24C05-41	1,81E+07	1,21E-02	6,69E-10	1
Sh24C05-42	7,35E+06	6,82E-03	9,27E-10	1
Sh24C05-43	6,16E+06	3,58E-03	5,82E-10	1
Sh24C05-44	7,96E+06	5,12E-03	6,44E-10	1
Sh24C05-45	8,57E+06	6,06E-03	7,07E-10	1
Sh24C05-46	7,99E+06	4,40E-03	5,51E-10	1
Sh24C05-47	7,98E+06	4,41E-03	5,53E-10	1
Sh24C05-48	8,72E+06	4,90E-03	5,62E-10	1
Sh24C05-49	4,08E+06	1,70E-03	4,16E-10	2

Los resultados de la Tabla 15 demuestran que los anticuerpos quiméricos y cada uno de los anticuerpos 24C05 humanizados tienen velocidades de asociación rápidas ( $k_a$ ), velocidades de disociación muy lentas ( $k_d$ ) y afinidades muy altas ( $K_D$ ). En particular, los anticuerpos tienen afinidades que varían de aproximadamente 87 pM a aproximadamente 1 nM.

- 5 También se determinaron las afinidades de unión y la cinética de ciertos anticuerpos monoclonales purificados. Para caracterizar adicionalmente ciertos anticuerpos, se llevaron a cabo los experimentos de resonancia superficial de plasmones descritos anteriormente usando concentraciones de rhErbB3 escindido entre 0,3125 nM y 5,0 nM (una dilución seriada 2 veces).

- 10 Los valores cinéticos de ciertos anticuerpos monoclonales purificados (es decir, Sh24C05-1, Sh24C05-25, Sh24C05-25 N62S IgG1, Sh24C05-25 N62S IgG2, Sh24C05-31, Sh24C05-31 N62S IgG1, y Sh24C05-31 N62S IgG2) en rhErbB3 escindido a 37 °C se resumen en la Tabla 16.

Tabla 16

	$k_a$ (1/Ms)	$k_a$ (1/s)	$K_D$ (M)	n
Sh24C05-1	3,5E+06	4,4E-04	1,4E-10	3
Sh24C05-25	4,0E+06	5,0E-04	1,3E-10	4
Sh24C05-25 N62S IgG1	2,9E+06	4,5E-04	1,6E-10	4
Sh24C05-25 N62S IgG2		3,4E-04	1,2E-10	4
Sh24C05-31	4,7E+06	2,8E-04	6,3E-11	3
Sh24C05-31 N62S IgG1	3,5E+06	2,7E-04	7,6E-11	6
Sh24C05-31 N62S IgG2	3,2E+06	2,4E-04	7,4E-11	3

Los resultados de la Tabla 16 demuestran que los anticuerpos purificados tienen unas afinidades que varían de aproximadamente 63 pM a aproximadamente 160 pM cuando se someten a ensayo a 37 °C.

### C. Comparación de otros anticuerpos anti-ErbB3

- 5 Se construyeron y se expresaron tres anticuerpos humanos que inhiben la función de ErbB3 humano usando información publicada. Se construyó un anticuerpo, denominado Ab #6, como un anticuerpo IgG2/Lambda humano basado en la divulgación de Schoeberl *et al.*, documento de Patente US 2009/0291085 (Merrimack Pharmaceuticals, Inc.). Se construyeron dos anticuerpos monoclonales adicionales, denominados U1-53 y U1-59, como anticuerpos IgG 1/kappa humanos basados en la divulgación de Rothe *et al.*, documento de Patente US 2008/0124345 (U3 Pharma AG y Amgen, Inc.).

10 Los parámetros cinéticos para los anticuerpos Ab#6, U1-53, y U1-59 se determinaron mediante Biacore a 37 °C usando rhErbB3 escindido (monómero) como se ha descrito anteriormente (véase la Sección B. Afinidades de unión de anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 humanizados y quiméricos). Se presentan ambos sensorgramas Biacore (Figura 17) y valores cinéticos (Tabla 17) para cada anticuerpo.

15

Tabla 17

Anticuerpo	$k_a$ (1/Ms)	$k_d$ (1/s)	$K_D$ (M)	n
Sh24C05-31 N62S IgG1	3,5+06	2,7E-04	7,6E-11	6
Ab#6	9,3E+05	1,9E-04	2,3E-10	3
U1-59	1,8E+06	9,4E-04	5,3E-10	3
U1-53	-	-	-	-

- 20 Los resultados de la Tabla 17 demuestran que la constante de disociación de equilibrio global ( $K_D$ ) para Sh24C05-31 N62S IgG1 (76 pM) fue menor (es decir, mayor afinidad) que la  $K_D$  para los anticuerpos Ab#6 y U1-59 (230 pM ( $p < 0,01$ ) y 530 pM ( $p < 0,0005$ ), respectivamente). La constante de disociación de equilibrio ( $K_D$ ) para U1-53 no se pudo determinar la causa de malos ajustes de curva (véase la Figura 17, que muestra una velocidad rápida  $K_{off}$  de U1-53). La  $K_D$  de los anticuerpos Ab #6, U1-53, y U1-59 también se comparó con otras variantes de 24C05 humanizados por comparación de las Tablas 16 y 17.

Por lo tanto, la afinidad para Sh24C05-31 N62S IgG1 es considerablemente mayor que la afinidad de Ab#6 y U1-59 como se desvela en el presente documento.

## Ejemplo 13 - Actividad de neutralización de los anticuerpos anti-ErbB3 humanizados

En este ejemplo, los anticuerpos humanizados producidos en el Ejemplo 12 se sometieron a ensayo para su capacidad de inhibir la unión de rhErbB3 a NRG1- $\beta$ 1 mediante ensayo de ECL. Se revistieron placas de unión convencionales de 96 pocillos de serie múltiple (Meso Scale Discovery, n.º de cat. L15XA-3) con 50  $\mu$ l de 0,5  $\mu$ g/ml de rhErbB3/Fc (R&D systems, n.º de cat. 348-RB) en PBS (Invitrogen, n.º de cat. 14040-133) durante una hora a temperatura ambiente sin ninguna agitación. Las placas se lavaron a continuación tres veces con PBS + Tween20 al 0,1 % (Sigma P5927) y se bloquearon con 200  $\mu$ l de 100 % de suero de caballo inactivado térmicamente (GIBCO, n.º de cat. 26050-088) durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de lavar las placas tres veces con PBS + Tween al 0,1 %, se añadieron 25  $\mu$ l de las diluciones de anticuerpo a las placas durante otra hora a temperatura ambiente con agitación. Se añadió el ligando NRG1- $\beta$ 1 (R&D Systems, n.º de cat. 377-HB, 26 kDa) a los pocillos con una concentración final de 0,25  $\mu$ g/ml. Las placas se lavaron tres veces con PBS + Tween al 0,1 % y se incubaron con 25  $\mu$ l de 1  $\mu$ g/ml de anticuerpo biotinilado frente a NRG1- $\beta$ 1 humana (R&D systems, n.º de cat. BAF377) incubado previamente durante una hora con Estreptoavidina SULTO-TAG (Meso Scale Discovery, n.º de cat. R32AD-5) durante una hora a temperatura ambiente con agitación. Las placas se lavaron a continuación tres veces con PBS + Tween al 0,1 %, y se añadieron 150  $\mu$ l de tampón de lectura 1x (Meso Scale Discovery, n.º de cat. R92TC-1) a cada pocillo antes de que las placas se analizaran en un instrumento Sector® Imager 2400 (Meso Scale Discovery).

La interacción de NRG1- $\beta$ 1 con rhErbB3 se inhibió mediante los anticuerpos Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, y Sh24C05-31 N62S-IgG2 (Figura 18A). El anticuerpo Ab#6 IgG2 que se describe en Schoeberl *et al.* (véase anteriormente) y los anticuerpos U1-53 y U1-59 que se describen en Rothe *et al.* (véase anteriormente) también se sometieron a ensayo para su capacidad de inhibir la unión de ErbB3 a NRG1- $\beta$ 1. Como se muestra en la Figura 18B, cada uno de los anticuerpos Ab#6 IgG2, U1-53, y U1-59 inhibieron la unión de ErbB3 a NRG1- $\beta$ 1.

Se calcularon los valores de  $CI_{50}$  para la neutralización de la unión de NRG1- $\beta$ 1 a hErbB3 para los anticuerpos 24C05 humanizados (es decir, Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, y Sh24C05-31 N62S-IgG2) y se resumen en la Tabla 18. Los valores de  $CI_{50}$  para la actividad de neutralización de NRG1- $\beta$ 1 de los anticuerpos anti-ErbB3 humanos Ab#6 IgG2, U1-53 y U1-59 también se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18

Anticuerpo	$CI_{50}$ (nM)		n
	Promedio	Desviación estándar	
Sh24C05-25 N62S-IgG1	0,1219	0,0173	4
Sh24C05-25 N62S-IgG2	0,1117	0,0154	4
Sh24C05-31 N62S-IgG1	0,1242	0,0391	5
Sh24C05-31 N62S-IgG2	0,0860	0,0588	4
U1-53	0,1128	0,0615	3
U1-59	0,3181	0,0274	3
Ab#6 IgG2	1,5161	0,5883	5

Los resultados de la Tabla 18 demuestran que los anticuerpos Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, y Sh24C05-31 N62S-IgG2 neutralizaron de forma eficaz la unión de NRG1- $\beta$ 1 a rhErbB3. Aunque los anticuerpos humanos anti-ErbB3 Ab#6 IgG2, U1-53 y U1-59 también mostraron actividad de neutralización, los anticuerpos Sh24C05 humanizados (es decir, Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, y Sh24C05-31 N62S-IgG2) tuvieron una capacidad de neutralización superior que U1-59 o Ab#6 IgG2.

## Ejemplo 14 - Actividad antiproliferativa

En este ejemplo, los anticuerpos humanizados producidos en el Ejemplo 12 se sometieron a ensayo para su

capacidad de inhibir la proliferación dependiente de NRG1-β1 de células en el sistema celular BaF/3 modificado por ingeniería para expresar tanto Her2 como ErbB3 humanos.

5 Se trataron células BaF/3 que expresan los receptores Her2 y ErbB3 que se describen en el Ejemplo 6 con anticuerpos anti-ErbB3 en ausencia de medio acondicionado de WEHI en presencia de NRG1-β1 (100 ng/ml). Los ensayos se llevaron a cabo en una placa de 96 pocillos (5000 células/pocillo) en presencia de NRG1-β1 (100 ng/ml) y diversas concentraciones de anticuerpos (0,018-5000 ng/ml en un volumen final de 100 μl). Los ensayos de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) se llevaron a cabo 3-4 días después de la estimulación de NRG1-β1.

10 Los resultados demuestran que Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, y Sh24C05-31 N62S-IgG2 inhibieron la proliferación celular de Her2/ErbB3-BaF/3 inducida por NRG de una forma dependiente de la dosis (Figura 19A).

Se calcularon los valores de CI<sub>50</sub> para la inhibición de la proliferación de la línea celular Her2/ErbB3-BaF/3 dependiente de NRG1-β1 con los anticuerpos 24C05 humanizados (es decir, Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, Sh24C05-31 N62S-IgG2) y se resumen en la Tabla 19.

15

**Tabla 19**

Her2/ErbB3-BaF/3, proliferación dependiente de NRG1-β1			
Anticuerpo	CI <sub>50</sub> (nM)-Promedio	Desviación estándar	n
Sh24C05-25 N62S-IgG1	0,0981	0,0187	2
Sh24C05-25 N62S-IgG2	0,2482	0,0124	2
Sh24C05-31 N62S-IgG1	0,1245	0,0181	5
Sh24C05-31 N62S-IgG2	0,2392	0,0217	2
U1-53	0,8128	0,0268	3
U1-59	0,8364	0,0434	5
Ab#6 IgG2	6,3015	0,8577	2

Los resultados de la Tabla 19 demuestran que los anticuerpos Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, y Sh24C05-31 N62S-IgG2 inhibieron fuertemente la proliferación inducida por NRG1-β1 de células BaF/3 que expresan Her2/ErbB3.

20 También se sometió a ensayo la actividad inhibidora de los anticuerpos anti-ErbB3 Ab#6 IgG2, U1-53 y U1-59 en el ensayo de proliferación de células Her2/ErbB3-BaF/3 dependiente de NRG1-β1. Como se muestra en la Figura 19B, los resultados demuestran que los anticuerpos Ab#6 IgG2, U1-53 y U1-59 inhibieron la proliferación de células Her2/ErbB3-BaF/3 inducida por NRG de una forma dependiente de la dosis. Los datos de inhibición de la proliferación de células Her2/ErbB3-BaF/3 dependiente de NRG1-β1 con los anticuerpos Ab#6 IgG2, U1-53 y U1-59 se resumen en la Tabla 19. Los resultados de la Tabla 19 demuestran que los anticuerpos Ab#6 IgG2, U1-53, y U1-59 inhibieron la proliferación inducida por NRG1-β1 de células Her2/ErbB3-BaF/3. Una comparación de la actividad inhibidora de los anticuerpos anti-ErbB3 sometidos a ensayo en el ensayo de proliferación de células Her2/ErbB3-BaF/3 dependiente de NRG1-β1 indica que la actividad inhibidora de los anticuerpos Sh24C05 humanizados es superior a la actividad inhibidora de los anticuerpos Ab#6 IgG2, U1-53 y U1-59 (por ejemplo, el valor de CI<sub>50</sub> fue 0,1245 nM para Sh24C05-31 N62S-IgG1 en comparación con 0,8128 nM para U1-53).

30 **Ejemplo 15 - Inhibición de la señalización aguas abajo en células SKBR-3**

Este ejemplo describe una caracterización de los anticuerpos humanizados producidos en el Ejemplo 12 para su capacidad de degradar el ErbB3 total e inhibir la fosforilación de ErbB3 en células SKBR-3 en crecimiento exponencial.

Se mantuvieron células de cáncer de mama SKBR-3 según recomienda la ATCC. Las células mantenidas en

condiciones de suero completo se trataron durante 1, 2, 4 o 6 horas con 40 µg/ml de anticuerpo anti-ErbB3 (es decir, Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, y Sh24C05-31 N62S-IgG2). Los lisados se analizaron por ELISA con los kits Total-ErbB3 y Phospho-ErbB3 de R&D Systems (n.º de cat. DYC234 y n.º de cat. DYC1769, respectivamente).

5 Los resultados demostraron que los anticuerpos anti-ErbB3 Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, y Sh24C05-31 N62S-IgG2 inhiben al menos un 50 % de la fosforilación de ErbB3 en células SKBR-3 en crecimiento exponencial (Figura 20).

Los resultados también demuestran que los anticuerpos anti-ErbB3 Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1, y Sh24C05-31 N62S-IgG2 degradaron al menos un 50 % del receptor ErbB3 total presente en células SKBR-3 en crecimiento exponencial (Figura 21).

Ejemplo 16 - Inhibición del crecimiento de xenoinjerto de tumor BxPC3

La capacidad de los anticuerpos monoclonales humanizados producidos en el Ejemplo 12 para inhibir el crecimiento tumoral se sometió a ensayo en un modelo de xenoinjerto de BxPC3 pancreático. Se hicieron crecer células BxPC3 pancreáticas humanas en cultivo a 37 °C en una atmósfera que contenía un 5 % de CO<sub>2</sub>, usando medio RPMI que contenía un 10 % de suero bovino fetal. Se inocularon células BxPC3 por vía subcutánea en el costado de ratones hembra CB.17 SCID de 8 semanas de edad (Taconic Labs) con 10 x 10<sup>6</sup> células por ratón en un 50 % de matrigel (BD Biosciences, n.º de cat. 356237). Se tomaron medidas del tumor dos veces por semana usando calibres Vernier. Se calculó el volumen de tumor usando la fórmula: ancho x ancho x longitud / 2. Cuando los tumores alcanzaron aproximadamente 200 mm<sup>3</sup>, los ratones se dividieron aleatoriamente en 8 grupos de 10 ratones cada uno. Un grupo recibió PBS, otro recibió control hulgG y otro recibió control mulgG. Cada uno de los cinco grupos restantes recibió uno de los anticuerpos (es decir, 24C05 murino, Sh24C05-25 N62S-IgG1, Sh24C05-25 N62S-IgG2, Sh24C05-31 N62S-IgG1 o Sh24C05-31 N62S-IgG2). Todos los anticuerpos se dosificaron a 2 mg/kg de peso corporal, dos veces por semana, mediante inyección intraperitoneal durante 7 semanas. Los volúmenes de los tumores y los pesos corporales de los ratones se registraron dos veces por semana. Se analizó la inhibición del crecimiento tumoral usando ANOVA y se expresa como el porcentaje de inhibición en comparación con el control de PBS.

Los anticuerpos humanizados sometidos a ensayo fueron activos *in vivo*. Los cuatro anticuerpos anti-ErbB3 humanizados tuvieron una eficacia similar en el modelo de BxPC3 cuando se dosificaron a 2 mg/kg, variando en una inhibición del crecimiento tumoral de un 75-80 % (p < 0,001) (es decir, Sh24C05-25 N62S-IgG1, 75 %; Sh24C05-25 N62S-IgG2, 76 %; Sh24C05-31 N62S-IgG1, 79 %; y Sh24C05-31 N62S-IgG2, 80 %) en el día 28 del estudio (Figura 22). El anticuerpo murino demostró una inhibición del crecimiento tumoral de un 65 % en este estudio (p < 0,05). Estos resultados sugieren una potencia y actividad similares para los cuatro anticuerpos humanizados en este modelo.

La capacidad de los anticuerpos monoclonales humanizados U1-53, U1-59, y Ab#6 IgG2 para inhibir el crecimiento tumoral también se sometió a ensayo en un modelo de xenoinjerto de BxPC3. Usando el protocolo descrito anteriormente, se generaron tumores BxPC3 en ratones CB.17 SCID. Cuando los tumores alcanzaron aproximadamente 200 mm<sup>3</sup>, los ratones se dividieron aleatoriamente en 11 grupos de 10 ratones cada uno. Un grupo recibió PBS y otro recibió control hulgG. Cada uno de los nueve grupos restantes recibió uno de los anticuerpos humanizados (es decir, Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-53, U1-59, o Ab#6 IgG2). Los anticuerpos se dosificaron a 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, o 5 mg/kg de peso corporal, dos veces por semana, mediante inyección intraperitoneal durante 7 semanas. Los volúmenes de los tumores y los pesos corporales de los ratones se registraron dos veces por semana. Se analizó la inhibición del crecimiento tumoral usando ANOVA y se expresa como el porcentaje de inhibición en comparación con el control de PBS.

Los datos de inhibición de crecimiento tumoral determinados en el día 29 después del tratamiento con uno de los anticuerpos humanizados (es decir, Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-59, o Ab#6 IgG2) se muestran en la Tabla 20.

45

Tabla 20

Gr	Tratamiento		Inhibición del crecimiento tumoral (%)	Análisis ANOVA (comparado con PBS)	Análisis ANOVA (comparado con hlgG)
	Agente	mg/kg			
1	PBS	-	NA	NA	NA
2	hlgG	5	29,2	NS	NS



Gr	Tratamiento		Inhibición del crecimiento tumoral (%)	Análisis ANOVA (comparado con PBS)	Análisis ANOVA (comparado con hlgG)
	Agente	mg/kg			
3	Sh24C05-31 N62S-IgG1	0,5	63,3	P < 0,001	P < 0,01
4	Sh24C05-31 N62S-IgG1	1	75,0	P < 0,001	P < 0,001
5	Sh24C05-31 N62S-IgG1	5	76,5	P < 0,001	P < 0,001
6	Ab#6 IgG2	0,5	31,5	P < 0,05	NS
7	Ab#6 IgG <sub>2</sub>	1	2,1	NS	NS
8	Ab#6 IgG2	5	40,6	P < 0,001	NS
9	U1-59	0,5	32,6	P < 0,01	NS
10	U1-59	1	52,9	P < 0,001	NS
11	U1-59	5	60,3	P < 0,001	P < 0,05

Los resultados demuestran que Sh24C05-31 N62S-IgG1 mostraron la mayor inhibición del crecimiento tumoral en el día 29 (76,5 %, p < 0,001) con una dosis de 5 mg/kg en el modelo de xenoinjerto de BxPC3 pancreático. Los anticuerpos U1-59 y Ab#6 IgG2 demostraron aproximadamente una inhibición del crecimiento tumoral de un 60 % y 41 % con una dosis de 5 mg/kg en el modelo de BxPC3, respectivamente (P < 0,001).

- 5 Los resultados también demuestran que Sh24C05-31 N62S-IgG1 mostró la mayor inhibición del crecimiento celular en el día 29 con una dosis de 0,5 mg/kg (63,3 %, p < 0,001) y con una dosis de 1 mg/kg (75,0 %, p < 0,001) en el modelo de xenoinjerto de BxPC3 pancreático. Los anticuerpos U1-59 y AB#6 IgG2 demuestran aproximadamente una inhibición del crecimiento celular de un 33 % (p < 0,01) y un 31 % (p < 0,05) con una dosis de 0,5 mg/kg en el modelo de BxPC3, respectivamente. Los anticuerpos U1-59 y AB#6 IgG2 demostraron aproximadamente una inhibición del crecimiento tumoral de un 53 % (p < 0,001) y 2 % (no significativo) con una dosis de 1,0 mg/kg en el modelo de BxPC3, respectivamente.

#### Ejemplo 17 - Inhibición del crecimiento de xenoinjerto de tumor Calu-3

- 15 La capacidad de los anticuerpos monoclonales producidos en el Ejemplo 12 para inhibir el crecimiento tumoral se sometió a ensayo en un modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón no microcítico Calu-3. La capacidad de los anticuerpos monoclonales humanizados U1-59 y Ab#6 IgG2, que se describen en el Ejemplo 12, para inhibir el crecimiento tumoral se sometieron a ensayo en el mismo modelo.

- 20 Se hicieron crecer células de cáncer de pulmón no microcítico humano Calu-3 en cultivo a 37 °C en una atmósfera que contenía un 5 % de CO<sub>2</sub>, usando medio EMEM que contenía un 10 % de suero bovino fetal. Las células Calu-3 se inocularon por vía subcutánea en el costado de ratones desnudos NCR hembra de 8 semanas de edad (Taconic Labs) con 10 x 10<sup>6</sup> células por ratón en un 50 % de matrigel (BD Biosciences, n.º de cat. 356237). Se tomaron medidas de los tumores dos veces por semana usando calibres Vernier. El volumen de los tumores se calculó usando la fórmula: ancho x ancho x longitud / 2.

- 25 Cuando los tumores alcanzaron aproximadamente 200 mm<sup>3</sup>, los ratones se dividieron aleatoriamente en 11 grupos de 10 ratones cada uno. Un grupo recibió PBS y otro grupo recibió control mulgG. Cada uno de los nueve grupos restantes recibió uno de los anticuerpos humanizados (es decir, Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-59, o Ab#6 IgG2) con una dosis de 5 mg/kg, 10 mg/kg o 20 mg/kg de peso corporal, dos veces por semana, mediante inyección intraperitoneal durante 4 semanas. Los volúmenes de los tumores y los pesos corporales de los ratones se registraron dos veces por semana. Se analizó la inhibición del crecimiento tumoral usando ANOVA y se expresa como el porcentaje de inhibición en comparación con el control de PBS.

Los datos de inhibición del crecimiento tumoral determinados en el día 26 después del tratamiento con uno de los anticuerpos humanizados (es decir, Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-59, o Ab#6 IgG2) se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21

Gr.	Tratamiento		Inhibición del crecimiento tumoral (%)	Análisis ANOVA (comparado con PBS)	Análisis ANOVA (comparado con hlgG)
	Agente	mg/kg			
1	PBS		NA	NA	NA
2	mulgG	20	-1,2	NS	NA
3	Sh24C05-31 N62S-IgG1	5	62,3	P < 0,001	P < 0,001
4	Sh24C05-31 N62S-IgG1	10	62,0	P < 0,001	P < 0,001
5	Sh24C05-31 N62S-IgG1	20	69,0	P < 0,001	P < 0,001
6	Ab#6 IgG2	5	24,7	NS	NS
7	Ab#6 IgG2	10	35,9	P < 0,01	P < 0,01
8	Ab#6 IgG2	20	48,4	P < 0,001	P < 0,001
9	U1-59	5	47,8	P < 0,001	P < 0,001
10	U1-59	10	56,7	P < 0,001	P < 0,001
11	U1-59	20	57,7	P < 0,001	P < 0,001

5 Los resultados usando el modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón no microcítico Calu-3 demuestran que Sh24C05-31 N62S-IgG1 mostró la mayor inhibición del crecimiento tumoral en el día 26 en todas las dosis sometidas a ensayo (es decir, 5 mg/kg, 10 mg/kg, y 20 mg/kg de peso corporal).

10 Por ejemplo, con la dosis de 10 mg/kg, Sh24C05-31 N62S-IgG1 mostró la mayor inhibición del crecimiento tumoral en el día 26 (62 %, P < 0,001) cuando se compara con Ab#6 IgG2 (36 %, NS) o U1-59 (57 %, P < 0,001). Con la dosis de 20 mg/kg, Sh24C05-31 N62S-IgG1 también mostró la mayor inhibición del crecimiento celular en el día 26 (69 %, P < 0,001) cuando se compara con Ab#6 IgG2 (48 %, P < 0,001) o U1-59 (58 %, P < 0,001).

Ejemplo 18 - Inhibición del crecimiento de xenoinjerto de tumor MDA-MB-453

15 La capacidad de los anticuerpos monoclonales humanizados producidos en el Ejemplo 12 para inhibir el crecimiento tumoral se sometió a ensayo en un modelo de xenoinjerto de mama MDA-MB-453 (que es un modelo de mama HER2 positivo). La capacidad de los anticuerpos monoclonales humanizados U1-59 y Ab#6 IgG2, que se describen en el Ejemplo 12, para inhibir el crecimiento tumoral también se sometió a ensayo en el mismo modelo.

20 Se hicieron crecer células de mama humanas MDA-MB-453 en cultivo a 37 °C en una atmósfera que contenía un 0 % de CO<sub>2</sub>, usando medio Leibovitz ATCC (n.º de cat. 30-2008) que contenía un 10 % de suero bovino fetal. Las células MDA-MB-453 se inocularon por vía subcutánea en el costado de ratones NOD SCID hembra de 8 semanas de edad (Taconic Labs) con 20 x 10<sup>6</sup> células por ratón en un 50 % de matrigel (BD Biosciences, n.º de cat. 356237). Se tomaron medidas de los tumores dos veces por semana usando calibres Vernier. El volumen de los tumores se calculó usando la fórmula: ancho x ancho x longitud / 2.

Cuando los tumores alcanzaron aproximadamente 200 mm<sup>3</sup>, los ratones se dividieron aleatoriamente en 7 grupos de 10 ratones cada uno. Un grupo recibió PBS y otro recibió control hulgG. Cada uno de los nueve grupos restantes

5 recibió uno de los anticuerpos humanizados (es decir, Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-59, o Ab#6 IgG2). Sh24C05-31 N62S-IgG1 se dosificó a 5 mg/kg, 10 mg/kg, o 20 mg/kg de peso corporal, dos veces por semana, mediante inyección intraperitoneal durante más de 10 semanas; U1-59, o Ab#6 se dosificaron a 10 mg/kg con la misma frecuencia. Los volúmenes de los tumores y los pesos corporales de los ratones se registraron dos veces por semana. Se analizó la inhibición del crecimiento tumoral usando ANOVA y se expresa como el porcentaje de inhibición en comparación con el control de PBS.

Los datos de inhibición del crecimiento tumoral determinados en el día 71 después del tratamiento con uno de los anticuerpos humanizados (es decir, Sh24C05-31 N62S-IgG1, U1-59, o Ab#6 IgG2) se muestra en la Tabla 22.

**Tabla 22**

Gr.	Tratamiento		Inhibición del crecimiento tumoral (%)	Análisis ANOVA (comparado con PBS)	Análisis ANOVA (comparado con hlgG)
	Agente	mg/kg			
1	PBS	-	NA	NA	NA
2	hlgG	20	28,87	p < 0,001	p < 0,001
3	Sh24C05-31 N62S-IgG1	5	86,57	p < 0,001	p < 0,001
4	Sh24C05-31 N62S-IgG1	10	84,09	p < 0,001	p < 0,001
5	Sh24C05-31 N62S-IgG1	20	85,26	p < 0,001	p < 0,001
6	Ab#6 IgG2	10	62,48	p < 0,001	p < 0,001
7	U1-59	10	83,93	p < 0,001	p < 0,001

10 Los resultados usando el modelo de xenoinjerto de MDA-MB-453 demuestran que Sh24C05-31 N62S-IgG1 mostró una potente inhibición del crecimiento tumoral en el día 71 en todas las dosis sometidas a ensayo (es decir, 5 mg/kg, 10 mg/kg, y 20 mg/kg de peso corporal).

15 Los resultados también demuestran que con la dosis de 10 mg/kg, Sh24C05-31 N62S-IgG1 mostró mayor inhibición del crecimiento tumoral en el día 71 (84 %, P < 0,001) cuando se compara con Ab#6 IgG2 (62 %, P < 0,001). Sh24C05-31 N62S-IgG1 mostró una inhibición del crecimiento tumoral equivalente a U1-59 con la misma dosis.

**Listado de secuencias**

<110> AVEO PHARMACEUTICALS, INC.

<120> ANTICUERPOS ANTI-ERBB3

<130> AVO-009PC

5 <140>  
<141>

<150> 61/322.712

<151> 09-04-2010

<160> 212

10 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 360

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

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

<400> 1

```

cagggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctgggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg      60
tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agccactggt tgcactgggt gaagcagagg      120
cctggacaag gccttgagtg gatcggagtg cttgatcctt ctgattttta tagtaactac      180
aatcaaaact tcaagggcaa ggcacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac      240
atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc acgaggccta      300
ctatccgggg actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca      360

```

20 <210> 2

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

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

<400> 2

ES 2 566 602 T3

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

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

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

Gly Val Leu Asp Pro Ser Asp Phe Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Asn Phe  
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 3

<211> 336

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 3

gatgttttga tgaccCAAAT tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcoctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120

taactgcaga aaccaggcca gtctccaaag tcctgatct acaaagtttc taaccgattt 180

tctggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcagggc cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc atatgttccg 300

10 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

<210> 4

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

ES 2 566 602 T3

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

<400> 4

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
20 25 30

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

Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
50 55 60

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

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

Ser Tyr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 5

5 <211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 5

Ser His Trp Leu His  
1 5

<210> 6

<211> 17

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

20 <400> 6

Val Leu Asp Pro Ser Asp Phe Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Asn Phe Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 7  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 7

**Gly Leu Leu Ser Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr**  
 1 5 10

10 <210> 8  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 15 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 8

**Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu**  
 1 5 10 15

<210> 9  
 20 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 25 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 9

**Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser**  
 1 5

<210> 10  
 <211> 9  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 35 <400> 10

**Phe Gln Gly Ser Tyr Val Pro Trp Thr**  
 1 5

<210> 11

# ES 2 566 602 T3

<211> 360

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

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

<400> 11

```
caggttactc taaaagagtc tggccctggg atattgcggc cctcccagac cctcagtctg      60
acttgttcct tctctggggt ttcactgagc acttttggtt tgagtgtagg ctggattcgt      120
cagccttcag ggaagggtct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgataagtac      180
tataaccagc cccttaagag tcggctcaca atctccaagg atacctccaa aaaccaggta      240

ttcctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata      300
gggggggacg cccttccttt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca      360
```

<210> 12

10 <211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 12



ES 2 566 602 T3

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Arg Pro Ser Gln  
 1 5 10 15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe  
 20 25 30  
 Gly Leu Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu  
 35 40 45  
 Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala  
 50 55 60  
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val  
 65 70 75 80  
 Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
 85 90 95  
 Cys Ala Arg Ile Gly Ala Asp Ala Leu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 13

<211> 336

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 13

gatattgtgt tgactcagac tgcaccctct gtacctgtca ctctggaga gtcagtatcc 60  
 atctctgca ggtctagtaa gagtctctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg 120  
 ttctgcaga ggccaggcca gtctctcag ctctgatat atcggatgtc caaccttgcc 180  
 tcaggagtcc cagacagggt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc 240  
 agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatcct 300  
 10 ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaa 336

<210> 14

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

ES 2 566 602 T3

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

<400> 14

```

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

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
          20           25           30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
          35           40           45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
          85           90           95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105          110
    
```

<210> 15

5 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 15

```

Thr Phe Gly Leu Ser Val Gly
1           5
    
```

<210> 16

<211> 16

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

20 <400> 16

```

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser
1           5           10           15
    
```

<210> 17

<211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

5 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 17

**Ile Gly Ala Asp Ala Leu Pro Phe Asp Tyr**  
**1 5 10**

<210> 18

10 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

<221> fuente  
 15 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 18

**Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr**  
**1 5 10 15**

<210> 19

<211> 7  
 20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

<221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 25 <400> 19

**Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser**  
**1 5**

<210> 20

<211> 9  
 <212> PRT  
 30 <213> Secuencia artificial  
 <220>

<221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 20

**Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr**  
**1 5**

35 <210> 21

ES 2 566 602 T3

<211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 5 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"  
 <400> 21

```

caggttcagc tgcaacagtc tgacgctgag ttggtgaaac ctggagcttc agtgaagata      60
tcttgcaagg tttctggcta caccttcaact gaccatatta ttcactggat gaagcagagg      120
cctgaacagg gcctggaatg gattggatat atttatccta gagatggta  tattaagtac      180
aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac      240
atgcaggta  acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aaggggttac      300
tattatgcta tggactactg gggtaagga  acctcagtea cegtctctc  a                351
    
```

<210> 22  
 10 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 15 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"  
 <400> 22

```

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115
    
```

ES 2 566 602 T3

<210> 23  
 <211> 336  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"  
 <400> 23

```

gatgttttga tgacccaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc      60
atctcttgca gatctagtca gacattgta catagtattg gaaacaoccta tttagaatgg      120
tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt      180
tctgggggtcc cagagagggt cagtggcagt ggatcagggg cagatttcac actcaagatc      240
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttcca      300
ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaa                                  336
    
```

10 <210> 24  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 15 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"  
 <400> 24

```

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20          25          30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50          55          60

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

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

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100         105         110
    
```

- <210> 25  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- 5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 25
- Asp His Ile Ile His**  
 1 5
- 10 <210> 26  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- <220>  
 15 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 26
- Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Tyr Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys**  
 1 5 10 15
- Gly**
- 20 <210> 27  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- <220>  
 <221> fuente  
 25 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 27
- Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr**  
 1 5
- <210> 28  
 <211> 16  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"
- 35 <400> 28

ES 2 566 602 T3

**Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr Leu Glu**  
**1 5 10 15**

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 29

**Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr**  
**1 5**

10

<210> 30

<211> 345

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

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

<400> 30

```

caggtccaac tgctgcagcc tggggctgag ctggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg      60
tctgcaaga cttctggcta caocttctcc agctactgga tgcactgggt aaagcagagg      120
cctggacaag gccttgagtg gatcggaatg attgatcctt ctgatgttta tactaactac      180
aatccaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgttgaca catcctccag cacagoctac      240
atgcagctca gcagoctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagaaactac      300
tctggggact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca                        345
    
```

20 <210> 31

<211> 115

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

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

<400> 31

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

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

**Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile**

ES 2 566 602 T3

	35		40		45														
Gly	Met	Ile	Asp	Pro	Ser	Asp	Val	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Lys	Phe				
	50					55					60								
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr				
65					70					75					80				
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
				85					90					95					
Ala	Arg	Asn	Tyr	Ser	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr				
			100					105					110						
Val	Ser	Ser																	
		115																	

<210> 32  
 <211> 336  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"  
 <400> 32

gatgttttga	tgacccaaat	tcactctcc	ctgcctgtca	gtcttgaga	tcaagcctcc	60
atctcttgta	gatctagtca	gagcattgtc	catagtaatg	gaaacaccta	tttagaatgg	120
tacctgcaga	aaccaggcca	gtctccaaag	ctcctgatct	acaaagtctc	caaccgattt	180
tctgggggtcc	cagacagggt	cagtggcagt	ggatcaggga	cagatttcac	actcaagatc	240
agcagagtgg	aggctgagga	tctgggagtt	tattactgct	ttcaagggtc	atatgttccg	300
tggacgttcg	gtggaggcac	caagctggaa	atcaaa			336

10 <210> 33  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"  
 <400> 33



ES 2 566 602 T3

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
 20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
 50 55 60

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

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

Ser Tyr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 34

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 34

Ser Tyr Trp Met His  
 1 5

10

<210> 35

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

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

<400> 35

Met Ile Asp Pro Ser Asp Val Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

Gly

20

<210> 36

<211> 6

ES 2 566 602 T3

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente

5 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 36

**Asn Tyr Ser Gly Asp Tyr**  
**1 5**

<210> 37  
 <211> 363

10 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

15 <400> 37

<b>cagatccagt tggtagcagtc tggacctgaa ctgaagaagc ctggagagggc agtcaagatc</b>	<b>60</b>
<b>tcctgcaagt cttctgggta taccttcaca acctatggaa tgagctgggt gaaacaggct</b>	<b>120</b>
<b>ccaggaaggg ctttaaagtg gatgggctgg ataaacacct actctggagt gccaacatat</b>	<b>180</b>
<b>gctgatgact tcaagggacg gtttgcttc totttggaat cctctgccag cactgcctat</b>	<b>240</b>
<b>ttgcagatca acaacctcaa aatgaggac acggctacat atttctgtgc aagagggagg</b>	<b>300</b>
<b>gatggttacc aagtggcctg gtttgcttac tggggccaag ggaogctggt cactgtctct</b>	<b>360</b>
<b>gca</b>	<b>363</b>

<210> 38  
 <211> 121

20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"  
 <400> 38

ES 2 566 602 T3

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Lys Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Arg Ala Leu Lys Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Ser Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Arg Asp Gly Tyr Gln Val Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
 115 120

<210> 39

<211> 321

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 39

gaaacaactg tgacccagtc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga taaagtcacc 60  
 atcagatgca taaccagcac tgatattgat gatgatatga actggttcca gcagaagcca 120  
 ggggaacctc ctaagctcct tatttcagaa ggcaatactc ttcgtcctgg agtcccatcc 180  
 cgattctccg gcagtggtta tggtacagat tttattttta caattgaaaa catgctctct 240  
 gaagatgttg cagattacta ctgtttgcaa agtgataact tgccgtacac gttcggaggg 300  
 gggaccaagc tggaaataaa a 321

10

<210> 40

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

ES 2 566 602 T3

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

<400> 40

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

**Asp Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp**  
**20 25 30**

**Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Lys Leu Leu Ile**  
**35 40 45**

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

**Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ile Phe Thr Ile Glu Asn Met Leu Ser**  
**65 70 75 80**

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

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

<210> 41

5 <211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 41

**Thr Tyr Gly Met Ser**  
**1 5**

<210> 42

<211> 17

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

20 <400> 42

**Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys**  
**1 5 10 15**

**Gly**

- <210> 43
- <211> 12
- <212> PRT
- 5 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> fuente
- <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"
- <400> 43

**Gly Arg Asp Gly Tyr Gln Val Ala Trp Phe Ala Tyr**  
**1 5 10**

- <210> 44
- <211> 11
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 15 <220>
- <221> fuente
- <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"
- <400> 44

**Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp Met Asn**  
**1 5 10**

- 20 <210> 45
- <211> 7
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 25 <221> fuente
- <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"
- <400> 45

**Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro**  
**1 5**

- <210> 46
- 30 <211> 9
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> fuente
- 35 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 46

**Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Tyr Thr**  
**1 5**

<210> 47

<211> 345

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

10 <400> 47

<b>caggccaac tgcagcagcc tggggctgag ctggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg</b>	<b>60</b>
<b>tcttgcaagg cttctggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt aaagcagagg</b>	<b>120</b>
<b>cctggacaag gccttgagtg gatcggaatg attgatcctt ctgatagtta tactaactac</b>	<b>180</b>
<b>aatccaaagt tcaagggtaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac</b>	<b>240</b>
<b>atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagaaactac</b>	<b>300</b>
<b>tctggggact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca</b>	<b>345</b>

<210> 48

<211> 115

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 48

ES 2 566 602 T3

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Asn Tyr Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser  
 115

<210> 49

<211> 336

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 49

gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180  
 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattattgct ttcaaggttc atatgttccg 300  
 tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

10

<210> 50

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

ES 2 566 602 T3

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

<400> 50

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
50 55 60

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

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

Ser Tyr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 51

5 <211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 51

Asn Tyr Trp Met His  
1 5

<210> 52

<211> 17

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

20 <400> 52

Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Lys Phe Lys  
1 5 10 15

Gly



ES 2 566 602 T3

<210> 53  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<221> fuente  
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"  
<400> 53

```
gagggtgcagc tgggtggaatc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc      60
tctgtgagcag cctctggatt cactttcagt gactatgcca tgtcttgggt tcgccagact      120
ccggaaaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtgatg gtggtactta cacctactat      180
ccagacaatg taaagggcgg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caacctgtac      240
ctgcaaatga gccatctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagagaatgg      300
ggtgattacg acggatttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctctcg      357
```

10 <210> 54  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
15 <221> fuente  
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"  
<400> 54

ES 2 566 602 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Asn Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Ser His Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 55

<211> 321

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 55

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt 60  
 ctcacttgtc gggcaagtca ggaaattagt ggtaacttaa gctggcttca gcagaaacca 120  
 gatggaacta ttaaacgcct gatctacgcc gcatccactt tagattctgg tgtcccaaaa 180  
 aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccacggcag ccttgagtct 240  
 gaagatcttg cagactatta ctgtctacaa tatgatagtt atccgtacac gttcggaggg 300  
 gggaccaagc tggaaataaa a 321

10

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

ES 2 566 602 T3

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

<400> 56

```

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

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

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
35           40           45

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

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

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

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

```

<210> 57

5 <211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 57

```

Asp Tyr Ala Met Ser
1           5

```

<210> 58

<211> 17

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

20 <400> 58

```

Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys
1           5           10           15

```

**Gly**

<210> 59

<211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

5 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 59

**Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr**  
**1 5 10**

<210> 60  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

10 <221> fuente  
 15 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 60

**Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser**  
**1 5 10**

<210> 61  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

20 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 25 <400> 61

**Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser**  
**1 5**

<210> 62  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

30 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 62

**Leu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr**  
**1 5**

35 <210> 63  
 <211> 7

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente

5 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 63

**Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His**  
**1 5**

<210> 64  
 <211> 6

10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"

15 <400> 64

**Asp Pro Ser Asp Phe Tyr**  
**1 5**

<210> 65  
 <211> 9  
 <212> PRT

20 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 65

**Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe Gly Leu**  
**1 5**

25 <210> 66  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 66

**Trp Trp Asp Asp Asp**  
**1 5**

35 <210> 67  
 <211> 7  
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

5 <400> 67

**Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His**  
**1 5**

<210> 68

<211> 6

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 68

**Tyr Pro Arg Asp Gly Tyr**  
**1 5**

15

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

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

<400> 69

**Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr**  
**1 5**

25

<210> 70

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<221> fuente

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

<400> 70

**Asp Pro Ser Asp Val Tyr**  
**1 5**

35

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 71

**Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr**  
**1 5**

5 <210> 72  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 10 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 72

**Asn Thr Tyr Ser Gly Val**  
**1 5**

15 <210> 73  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 20 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 73

**Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr**  
**1 5**

<210> 74  
 25 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 30 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 74

**Asp Pro Ser Asp Ser Tyr**  
**1 5**

<210> 75  
 <211> 7  
 35 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 75

5           **Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr**  
              **1                                5**

<210> 76

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

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

<400> 76

**Ser Asp Gly Gly Thr Tyr**  
              **1                                5**

15 <210> 77

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

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

<400> 77

**Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His Trp**  
              **1                                5**

<210> 78

25 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 78

**Leu Asp Pro Ser Asp Phe Tyr Ser**  
              **1                                5**

<210> 79

<211> 13

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente



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

<400> 79

**Ala Arg Gly Leu Leu Ser Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr**  
**1 5 10**

<210> 80

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 80

**Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe Gly Leu Ser**  
**1 5 10**

<210> 81

<211> 7

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

20 <400> 81

**Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys**  
**1 5**

<210> 82

<211> 12

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 82

**Ala Arg Ile Gly Ala Asp Ala Leu Pro Phe Asp Tyr**  
**1 5 10**

30 <210> 83

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<221> fuente

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

<400> 83

**Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His Ile**  
**1 5**

<210> 84  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 84

**Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Tyr Ile**  
**1 5**

10 <210> 85  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 85

**Ala Arg Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr**  
**1 5 10**

20 <210> 86  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 25 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 86

**Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp**  
**1 5**

30 <210> 87  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 35 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 87

**Ile Asp Pro Ser Asp Val Tyr Thr**  
**1 5**

<210> 88  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 88

**Ala Arg Asn Tyr Ser Gly Asp Tyr**  
**1 5**

10 <210> 89  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 89

**Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly**  
**1 5**

20 <210> 90  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 25 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 90

**Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro**  
**1 5**

30 <210> 91  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 35 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 91

**Ala Arg Gly Arg Asp Gly Tyr Gln Val Ala Trp Phe Ala Tyr**  
**1 5 10**

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 92

**Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp**  
**1 5**

10

<210> 93

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

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

<400> 93

**Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr**  
**1 5**

20

<210> 94

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

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

<400> 94

**Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala**  
**1 5**

30

<210> 95

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

35 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 95

**Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr**  
**1 5**

<210> 96  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 96

**Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr**  
**1 5 10**

10 <210> 97  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 15 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 97

**Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr**  
**1 5 10**

<210> 98  
 20 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 25 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 98

**Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr**  
**1 5 10**

<210> 99  
 <211> 11  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 35 <400> 99

**Gln Ser Ile Val His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr**  
**1 5 10**

<210> 100

<211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 5 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 100

**Thr Asp Ile Asp Asp Asp**  
**1 5**

<210> 101  
 10 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 15 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 101

**Gln Glu Ile Ser Gly Tyr**  
**1 5**

<210> 102  
 <211> 972  
 20 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"  
 25 <400> 102

```

gccaaaacga cccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac      60
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgaacc      120
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac      180
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag ccagaccgtc      240
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg      300
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt ctteatcttc      360
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgtttgtg      420
gtagacatca gcaaggatga tcccagaggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag      480
gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc      540
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc      600
    
```

ES 2 566 602 T3

aacagtgcag ctttccctgc ccccatogag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 660  
 aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 720  
 agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 780  
 aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 840  
 tacttctct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 900  
 acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 960  
 tctcctggta aa 972

<210> 103

<211> 324

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 103

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

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr  
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu  
 50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val  
 65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys  
 85 90 95

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro  
 100 105 110

Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu  
 115 120 125

Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser  
 130 135 140

Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu  
 145 150 155 160

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
 165 170 175

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn  
 180 185 190

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro  
 195 200 205

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln  
 210 215 220

Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val  
 225 230 235 240

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

Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln  
 260 265 270

Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn  
 275 280 285

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val  
 290 295 300

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His  
 305 310 315 320

Ser Pro Gly Lys

<210> 104

<211> 1008

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 104

```

gccaaaacaa caccatc agtctatcca ctggcccctg ggtgtggaga tacaactggt      60
tcctctgtga ctctgggatg cctgggtcaag ggetacttcc ctgagtcagt gactgtgact      120
tggaactctg gatccctgtc cagcagtgtg cacaccttcc cagctctect gcagttctgga      180
ctctacacta tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggccaag tcagaccgtc      240
acctgcagcg ttgetcacc agccagcagc accacggtgg acaaaaaact tgagcccagc      300
    
```

10



ES 2 566 602 T3

```

gggccattt caacaatcaa cccctgtcct ccatgcaagg agtgtcacia atgcccagct      360
cctaacctcg aggggtggacc atccgtcttc atcttccctc caaatatcaa ggatgtactc      420
atgatctccc tgacacccaa ggtcacgtgt gtgggtgggtg atgtgagcga ggatgaccca      480
gacgtccaga tcagctgggt tgtgaacaac gtggaagtac acacagctca gacacaaacc      540
catagagagg attacaacag tactatccgg gtgggtcagca ccctcccat ccagcaccag      600
gactggatga gtggcaagga gttcaaatgc aagggtcaaca acaaagacct cccatcaccc      660
atcgagagaa ccatctcaaa aattaaaggg ctagtccagag ctccacaagt atacatcttg      720
ccgccaccag cagagcagtt gtccaggaaa gatgtcagtc tcacttgcct ggtcgtgggc      780
ttcaaccctg gagacatcag tgtggagtgg accagcaatg ggcatacaga ggagaactac      840
aaggacaccg caccagtctt agactctgac ggttcttact tcatatatag caagctcaat      900
atgaaaacaa gcaagtggga gaaaacagat tccttctcat gcaacgtgag acacgagggt      960
ctgaaaaatt actacctgaa gaagaccatc tcccgtctc cgggtaaa                    1008

```

<210> 105

<211> 336

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 105

```

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

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

Phe Pro Glu Ser Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
                35                               40                               45

Ser Val His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Met
 50                               55                               60

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val
65                               70                               75                               80

Thr Cys Ser Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Lys Lys
                85                               90                               95

Leu Glu Pro Ser Gly Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Cys Pro Pro Cys
                100                               105                               110

```

10

Lys Glu Cys His Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Glu Gly Gly Pro Ser  
 115 120 125

Val Phe Ile Phe Pro Pro Asn Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu  
 130 135 140

Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro  
 145 150 155 160

Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala  
 165 170 175

Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg Val Val  
 180 185 190

Ser Thr Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe  
 195 200 205

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

Ile Ser Lys Ile Lys Gly Leu Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Ile Leu  
 225 230 235 240

Pro Pro Pro Ala Glu Gln Leu Ser Arg Lys Asp Val Ser Leu Thr Cys  
 245 250 255

Leu Val Val Gly Phe Asn Pro Gly Asp Ile Ser Val Glu Trp Thr Ser  
 260 265 270

Asn Gly His Thr Glu Glu Asn Tyr Lys Asp Thr Ala Pro Val Leu Asp  
 275 280 285

Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Met Lys Thr Ser  
 290 295 300

Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn Val Arg His Glu Gly  
 305 310 315 320

Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys  
 325 330 335

<210> 106

<211> 321

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 106

ES 2 566 602 T3

```

ggggtgatg ctgcaccaac tgtatccatc ttcccacat ccagtgagca gttaacatct      60
ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac aacttctacc ccagagacat caatgtcaag      120
tggaagattg atggcagtga acgacaaaat ggtgtcctga acagttggac tgatcaggac      180
agcaaagaca gcacctacag catgagcagc accctcacat tgaccaagga cgagtatgaa      240
cgacataaca gctatacctg tgaggccact cacaagacat caacttcacc cattgtcaag      300
agcttcaaca ggaatgagtg t                                             321

```

<210> 107

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 107

```

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1                5                10                15

```

```

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
20                25                30

```

```

Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
35                40                45

```

```

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50                55                60

```

```

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
65                70                75                80

```

```

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

```

```

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
100                105

```

10

<210> 108

<211> 1389

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

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

<400> 108

ES 2 566 602 T3

atgggatgga gctgtatcat tgtcctcttg gtatcaacag ctacaggtgt ccaactccag 60  
 gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc 120  
 tgcaaggctt ctggotacac cttcaccago cactgggtgc actgggtgaa gcagaggcct 180  
 ggacaaggcc ttgagtggat cggagtgctt gatccttctg atttttatag taactacaat 240  
 caaaacttca agggcaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg 300  
 cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aggcctacta 360  
 tccggggact atgctatgga ctactggggg caaggaacct cagtcaccgt ctccctcagcc 420  
 aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gccctggat ctgctgccca aactaactcc 480  
 atggtgacct tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccagtgac agtgacctgg 540  
 aactctggat cctgtccag cgggtgacac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc 600  
 tacactotga gcagctcagt gactgtcccc tccagcaoct ggcccagcca gaccgtcacc 660  
 tgcaacgttg cccaccgggc cagcagcacc aagggtggaca agaaaattgt gcccagggat 720  
 tgtggttgta agccttgcac atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc 780  
 ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgaggta 840  
 gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg 900  
 cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt 960  
 gaacttocca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaagc cagggcacaac 1020  
 agtgcagctt tccttgcctc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag 1080  
 gctccacagg tgtacacat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt 1140  
 ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat 1200  
 gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac 1260  
 ttogtotaca gcaagotcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc 1320  
 tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct 1380  
 cctggtaaa 1389

<210> 109

<211> 463

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 109

**Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Val Leu Leu Val Ser Thr Ala Thr Gly**  
**1 5 10 15**

**Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg**



Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln  
 290 295 300

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser  
 305 310 315 320

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys  
 325 330 335

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 340 345 350

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro  
 355 360 365

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met  
 370 375 380

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn  
 385 390 395 400

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr  
 405 410 415

Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn  
 420 425 430

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

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

<210> 110

<211> 714

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 110

atgaagttgc ctgtaggct gttggtgctg atgttctgga ttctgcttc cagcagtgat 60

gttttgatga cccaaattcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc 120

tcttgcatg ctagtcagag cattgtacat agtaatggaa acacctatctt agaatggtac 180

ctgcagaaac caggccagtc tccaaagtcc ctgatctaca aagtttctaa ccgattttct 240

10

# ES 2 566 602 T3

```
ggggtcccag acaggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacact caagatcagc 300
agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgctttc aaggttcata tgttccgtgg 360
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggty cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccagaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgaaa 540
aatggtgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcaccctca cattgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt 714
```

<210> 111

<211> 238

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 111

ES 2 566 602 T3

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala  
 1 5 10 15

Ser Ser Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Ile Pro Leu Ser Leu Pro Val  
 20 25 30

Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile  
 35 40 45

Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro  
 50 55 60

Gly Gln Ser Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 85 90 95

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

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

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro  
 130 135 140

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu  
 145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly  
 165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser  
 180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp  
 195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr  
 210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
 225 230 235

<210> 112

<211> 1425

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial



ES 2 566 602 T3

<220>

<221> fuente

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

<400> 112

```

atgggcaggc ttacttcttc attcctgta ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag      60
gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgcggccct ccagaccct cagtctgact      120
tgttctttct ctgggttttc actgagcact tttggtttga gtgtaggctg gattcgtcag      180
ccttcagggg aggggtctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatga taagtactat      240
aaccagccc ttaagagtctg gtcacaatc tccaaggata cctccaaaa ccaggtattc      300
ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaataggg      360
gcggaagccc ttccctttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctccctcagcc      420
aaaacaacac ccccatcagt ctatccactg gccctgggt gtggagatac aactggttcc      480
tccgtgacct ctgggtgcct ggtcaagggg tacttccctg agccagtgac tgtgacttgg      540
aactctggat ccctgtccag cagtgtgcac accttcccag ctctcctgca gtctggactc      600
tacactatga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggccaagtca gaccgtcacc      660
tgcagcgttg ctcaaccagc cagcagcacc acggtggaca aaaaacttga gcccagcggg      720
cccatttcaa caatcaacc ctgtcctcca tgcaaggagt gtcacaaatg cccagctcct      780
aacctcgagg gtggaccatc cgtcttcac tccctccaa atatcaagga tgtactcatg      840
atctccctga cacccaaggt cacgtgtgtg gtggtggatg tgagcgagga tgaccagac      900
gtccagatca gctggtttgt gaacaacgtg gaagtacaca cagctcagac acaaaccat      960

agagaggatt acaacagtac tatccgggtg gtcagcacc tccccatcca gcaccaggac     1020
tggatgagtg gcaaggagtt caaatgcaag gtgaacaaca aagacctcc atcaccatc     1080
gagagaacca tctcaaaaat taaagggcta gtcagagctc cacaagtata cactttgccg     1140
ccaccagcag agcagttgtc caggaaagat gtcagttctc cttgcctggt cgtgggcttc     1200
aaccctggag acatcagtggt ggagtggacc agcaatgggc atacagagga gaactacaag     1260
gacaccgcac cagttcttga ctctgacggt tcttacttca tatatagcaa gctcaatatg     1320
aaaacaagca agtgggagaa aacagattcc ttctcatgca acgtgagaca cgagggctctg     1380
5 aaaaattact acctgaagaa gaccatctcc cggctctccgg gtaaa                       1425

```

<210> 113

<211> 475

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

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

<400> 113

ES 2 566 602 T3

Met Gly Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr  
 1 5 10 15

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

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45

Ser Thr Phe Gly Leu Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr  
 65 70 75 80

Asn Pro Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys  
 85 90 95

Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
 100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Ala Asp Ala Leu Pro Phe Asp Tyr  
 115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro  
 130 135 140

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser  
 145 150 155 160  
 Ser Val Thr Ser Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 165 170 175  
 Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Ser Val His Thr Phe  
 180 185 190  
 Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Met Ser Ser Ser Val Thr  
 195 200 205  
 Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Ser Val Ala  
 210 215 220  
 His Pro Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Lys Lys Leu Glu Pro Ser Gly  
 225 230 235 240  
 Pro Ile Ser Thr Ile Asn Pro Cys Pro Pro Cys Lys Glu Cys His Lys  
 245 250 255  
 Cys Pro Ala Pro Asn Leu Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro  
 260 265 270  
 Pro Asn Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Thr Pro Lys Val Thr  
 275 280 285  
 Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser  
 290 295 300  
 Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His  
 305 310 315 320  
 Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg Val Val Ser Thr Leu Pro Ile  
 325 330 335  
 Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn  
 340 345 350  
 Asn Lys Asp Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ile Lys  
 355 360 365  
 Gly Leu Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Pro Ala Glu  
 370 375 380  
 Gln Leu Ser Arg Lys Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Val Gly Phe  
 385 390 395 400  
 Asn Pro Gly Asp Ile Ser Val Glu Trp Thr Ser Asn Gly His Thr Glu

ES 2 566 602 T3

	405		410		415
Glu Asn Tyr Lys Asp Thr Ala Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr	420		425		430
Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Met Lys Thr Ser Lys Trp Glu Lys Thr	435		440		445
Asp Ser Phe Ser Cys Asn Val Arg His Glu Gly Leu Lys Asn Tyr Tyr	450		455		460
Leu Lys Lys Thr Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys	465		470		475

<210> 114

<211> 717

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 114

atgaggtgcc tagctgagtt cctggggctg cttgtgctct ggatccctgg agccattggg	60
gatatttgtt tgactcagac tgcaccctct gtacctgtca ctctggaga gtcagtatcc	120
atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg	180
ttcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctctgatat atcggatgtc caaccttgcc	240
tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa ctgctttcac actgagaatc	300
agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatcct	360
ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaacggg ctgatgctgc accaactgta	420
tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc	480
ttgaacaact tctaccccag agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga	540
caaaatggtg tctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg	600
agcagcacc tccattgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag	660
gccactcaca agacatcaac ttcaccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgt	717

10

<210> 115

<211> 239

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

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

ES 2 566 602 T3

<400> 115

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

Gly Ala Ile Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Ala Pro Ser Val Pro  
 20 25 30

Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser  
 35 40 45

Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg  
 50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala  
 65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe  
 85 90 95

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

Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys  
 115 120 125

Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro  
 130 135 140

Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe  
 145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp  
 165 170 175

Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp  
 180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys  
 195 200 205

Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys  
 210 215 220

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
 225 230 235

<210> 116

<211> 1380

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 566 602 T3

<220>

<221> fuente

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

<400> 116

atggaatgga gctgggtctc tctcttcttc ctgtcagtaa ctacaggtgt ccaactcccag	60
gttcagctgc aacagtctga cgctgagttg gtgaaacctg gagcttcagt gaagatatec	120
tgcaaggttt ctggctacac cttcactgac catattattc actggatgaa gcagaggcct	180
gaacagggcc tggaatggat tggatatatt tatoctagag atggttatat taagtacaat	240
gagaagttca agggcaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg	300
caggtcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt tctgtgcaag gggttactat	360
tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctcagc caaaacgaca	420
ccccatctg tctatccact ggcccctgga tctgctgccc aaactaactc catggtgacc	480
ctgggatgcc tgggtcaagg ctatctccct gagccagtga cagtgcacct gaactctgga	540
tccctgtcca gcggtgtgca caccttccca gctgtcctgc agtctgacct ctacactctg	600
agcagctcag tgactgtccc ctccagcacc tggcccagcc agaccgtcac ctgcaacggt	660
gcccacccgg ccagcagcac caaggtggac aagaaaattg tgcccaggga ttgtggtgtg	720
aagccttgca tatgtacagt cccagaagta tcatctgtct tcatcttccc cccaaagccc	780
aaggatgtgc tcaccattac tctgactcct aaggtcacgt gtgttgtggt agacatcagc	840
aaggatgata ccgaggtcca gttcagctgg tttgtagatg atgtggaggt gcacacagct	900
cagaogcaac cccgggagga gcagttcaac agcactttcc gctcagtcag tgaacttccc	960
atcatgcacc aggactggct caatggcaag gagttcaaat gcaggggtcaa cagtgcagct	1020
ttccctgccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag gcagaccgaa ggctccacag	1080
gtgtacacca ttccacctcc caaggagcag atggccaagg ataaagtcag tctgacctgc	1140
atgataacag acttcttccc tgaagacatt actgtggagt ggcagtgga tgggcagcca	1200
gcggagaact acaagaacac tcagccatc atggacacag atggctotta ctctgtctac	1260
agcaagotca atgtgcagaa gagcaactgg gaggcaggaa ataotttcac ctgctctgtg	1320
5 ttacatgagg gcctgcacaa ccaccatact gagaagagcc tctcccactc tcttggtaaa	1380

<210> 117

<211> 460

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

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

<400> 117

ES 2 566 602 T3

Met Glu Trp Ser Trp Val Ser Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly  
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Asp Ala Glu Leu Val Lys  
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 40 45

Thr Asp His Ile Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu  
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Tyr Ile Lys Tyr Asn  
 65 70 75 80

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser  
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Val Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln  
 115 120 125

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

Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr  
 145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr  
 165 170 175

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

Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser  
 195 200 205

Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala  
 210 215 220

Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys  
 225 230 235 240

Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe  
 245 250 255

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val

ES 2 566 602 T3

	260		265		270														
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe				
	275						280					285							
Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro				
	290					295					300								
Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu	Pro				
305					310					315					320				
Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	Val				
				325					330					335					
Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr				
			340					345					350						
Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys				
		355					360					365							
Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asp				
	370					375					380								
Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn	Gly	Gln	Pro				
385					390					395					400				
Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Asp	Thr	Asp	Gly	Ser				
				405					410					415					
Tyr	Phe	Val	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser	Asn	Trp	Glu	Ala				
			420					425					430						
Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His				
		435					440					445							
His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys								
	450					455					460								

<210> 118

<211> 714

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 118



ES 2 566 602 T3

atgaagttgc ctgtaggct gttggtgctg atgttctgga ttctgcttc cagaagtgat	60
gttttgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc	120
tcttgca gat ctagt cagag cattgtacat agtattggaa acacctattt agaatggtac	180
ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa ccgattttct	240
ggggtcccag agaggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacaact caagatcagc	300
agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgctttc aagggtcaca tgttccattc	360
acgttcggct cggggacaaa gttggaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc	420
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg	480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa	540
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc	600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc	660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt	714

<210> 119

<211> 238

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 119

ES 2 566 602 T3

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala  
 1 5 10 15

Ser Arg Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val  
 20 25 30

Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile  
 35 40 45

Val His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro  
 50 55 60

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 65 70 75 80

Gly Val Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 85 90 95

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

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu  
 115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro  
 130 135 140

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu  
 145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly  
 165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser  
 180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp  
 195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr  
 210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
 225 230 235

<210> 120

<211> 1374

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

ES 2 566 602 T3

<220>

<221> fuente

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

<400> 120

```

atgggatgga gctgtatcat tgcctctctg gtatcaacag ctacatgtgt ccaactcccag      60
gtccaactgc tgcagcctgg ggctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc      120
tgcaagactt ctggctacac cttctccagc tactggatgc actgggtaaa gcagaggcct      180
ggacaaggcc ttgagtggat cggaatgatt gatccttctg atgtttatac taactacaat      240
ccaaagttca agggcaaggc cacattgact gttgacacat cctccagcac agcctacatg      300
cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aaactactct      360
ggggactact ggggcccaagg caccactctc acagtctcct cagccaaaac gacacccccca      420
tctgtctatc cactggcccc tggatctgct gcccaaacta actccatggt gaccctggga      480
tgctgtgtca agggctatth ccctgagcca gtgacagtga cctggaactc tggatccctg      540
tccageggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc      600
tcagtgactg tcccctccag cacctggccc agccagaccg tcacctgcaa cgttgcccac      660
ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgtgcca gggattgtgg ttgtaagcct      720
tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat      780

gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat      840
gatcccgagg tccagttcag ctggtttgta gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg      900
caaccccggg aggagcagtt caacagcact ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg      960
caccaggact ggctcaatgg caaggagttc aatgcaggg tcaacagtgc agctttccct      1020
gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac      1080
accattccac ctcccaagga gcagatggcc aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata      1140
acagacttct tccctgaaga cttactgtg gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag      1200
aactacaaga aactcagcc catcatggac acagatggct cttacttcgt ctacagcaag      1260
ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca ggaataactt tcacctgctc tgtgttacat      1320
gagggcctgc acaaccacca tactgagaag agcctctccc actctcctgg taaa      1374

```

5

<210> 121

<211> 458

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

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

<400> 121

ES 2 566 602 T3

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Val Leu Leu Val Ser Thr Ala Thr Cys  
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg  
 20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 40 45

Ser Ser Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu  
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Val Tyr Thr Asn Tyr Asn  
 65 70 75 80

Pro Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser  
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 115 120 125

Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro

ES 2 566 602 T3

130						135						140					
Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly		
145					150					155					160		
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn		
				165					170					175			
Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln		
			180					185					190				
Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr		
		195					200					205					
Trp	Pro	Ser	Gln	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser		
	210					215					220						
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro		
225				230						235					240		
Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro		
				245					250					255			
Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys		
			260					265					270				
Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser	Trp		
		275					280					285					
Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu		
	290				295						300						
Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu	Pro	Ile	Met		
305					310					315					320		
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn	Ser		
				325					330					335			
Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly		
			340					345					350				
Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu	Gln		
		355					360					365					
Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe	Phe		
	370					375					380						
Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn	Gly	Gln	Pro	Ala	Glu		
385					390					395					400		

ES 2 566 602 T3

Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe  
 405 410 415

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

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

Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 450 455

<210> 122

<211> 714

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 122

```

atgaagttgc ctgtaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cagcagtgat      60
gttttgatga cccaaattcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc      120
tcttgtagat ctagtcagag cattgtccat agtaatggaa acacctatatt agaatggtac      180
ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca aagtttccaa cagattttct      240
ggggtcccag acaggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacact caagatcagc      300
agagtggagg ctgaggatct gggagtttat tactgctttc aaggttcata tgttccgtgg      360
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc      420
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg      480
aacaacttct accccagaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa      540
aatggtgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc      600
agcaccctca cattgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc      660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt          714
    
```

10

<210> 123

<211> 238

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

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

<400> 123

ES 2 566 602 T3

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala  
 1 5 10 15

Ser Ser Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Ile Pro Leu Ser Leu Pro Val  
 20 25 30

Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile  
 35 40 45

Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro  
 50 55 60

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 85 90 95

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

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

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro  
 130 135 140

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu  
 145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly  
 165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser  
 180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp  
 195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr  
 210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
 225 230 235

<210> 124

<211> 1395

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

ES 2 566 602 T3

<220>

<221> fuente

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

<400> 124

```

atgggttggc tgtggaactt gctattcctg atggcagctg cccaaagtgc ccaagcacag      60
atccagttgg tacagtctgg acctgaactg aagaagcctg gagaggcagt caagatctcc      120
tgcaagtctt ctgggtatac cttcacaacc tatggaatga gctgggtgaa acaggctcca      180
ggaagggctt taaagtggat gggctggata aacacctact ctggagtgcc aacatatgct      240
gatgacttca agggacgggt tgccttctct ttggaatcct ctgccagcac tgcctatttg      300
cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcaag agggagggat      360
ggttaccaag tggcctgggt tgcttactgg ggccaagga cgctggtcac tgtctctgca      420
gcaaaaaaga cccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac      480
tccatgggta ccctgggatg cctgggcaag ggtatttcc ctgagccagt gacagtgacc      540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgt cacaccttcc cagctgtcct gcagtotgac      600
ctctacaactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag ccagaccgtc      660
acctgcaacg ttgccacccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg      720
gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc      780
ccccaaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaagggtcac gtgtgtttgtg      840
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag      900
gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc      960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc     1020
aacagtgacg ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg     1080
aaggtccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc     1140
agtctgaact gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg     1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct     1260
tacttctctc acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc     1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac     1380
5  tctcctggta aatga      1395

```

<210> 125

<211> 464

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

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

<400> 125



ES 2 566 602 T3

Met Gly Trp Leu Trp Asn Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser  
1 5 10 15

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

Pro Gly Glu Ala Val Lys Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe  
35 40 45

Thr Thr Tyr Gly Met Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Arg Ala Leu  
50 55 60

Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala  
65 70 75 80

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Ser Ser Ala Ser  
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr  
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Arg Asp Gly Tyr Gln Val Ala Trp Phe Ala  
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr  
130 135 140

Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn  
145 150 155 160

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

Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr  
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val  
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val  
210 215 220

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg  
225 230 235 240

Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser  
245 250 255

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu  
 260 265 270

Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro  
 275 280 285

Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala  
 290 295 300

Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val  
 305 310 315 320

Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe  
 325 330 335

Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 340 345 350

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile  
 355 360 365

Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys  
 370 375 380

Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp  
 385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp  
 405 410 415

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

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

Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

<210> 126

<211> 705

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 126

ES 2 566 602 T3

atgttctcac tagctcttct cctcagtott cttctcctct gtgtctctga ttctagggca 60

gaaacaactg tgacctcagtc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga taaagtcacc 120

atcagatgca taaccagcac tgatattgat gatgatatga actgggtcca gcagaagcca 180

ggggaacctc ctaagctcct tatttcagaa ggcaatactc ttcgtcctgg agtcccatcc 240

cgattctccg gcagtggtta tggtagagat tttattttta caattgaaaa catgctctct 300

gaagatggtg cagattacta ctgtttgcaa agtgataact tgccgtacac gttcggaggg 360

gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttctttaa caacttctac 480

cccagagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tgggtgcctg 540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcaca 600

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 127

<211> 234

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 127

ES 2 566 602 T3

Met Phe Ser Leu Ala Leu Leu Leu Ser Leu Leu Leu Leu Cys Val Ser  
 1 5 10 15

Asp Ser Arg Ala Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser  
 20 25 30

Met Ala Ile Gly Asp Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp  
 35 40 45

Ile Asp Asp Asp Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro  
 50 55 60

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ile Phe Thr Ile Glu  
 85 90 95

Asn Met Leu Ser Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp  
 100 105 110

Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 115 120 125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln  
 130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr  
 145 150 155 160

Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln  
 165 170 175

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg  
 195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro  
 210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
 225 230

<210> 128

<211> 1374

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

ES 2 566 602 T3

<220>

<221> fuente

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

<400> 128

```

atgggatgga gctgtatcat tgtcctcttg gtatcaacag ctacaggtgt ccaactcccag      60
gtccaactgc agcagcctgg ggctgagctg gtgaggcctg ggacttcagt gaagttgtcc      120
tgcaaggctt ctggctacac cttcaccaac tactggatgc actgggtaaa gcagaggcct      180
ggacaaggcc ttgagtggat cggaatgatt gatccttctg atagttatac taactacaat      240
ccaaagttca agggtaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg      300
cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag aactactct      360
ggggactact ggggccaaag caccactctc acagtctcct cagccaaaac gacaccccca      420
tctgtctatc cactggcccc tggatctgct gcccaaaacta actccatggt gaccctggga      480
tgcttggca agggtatctt ccctgagcca gtgacagtga cctggaactc tggatccctg      540
tocagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagtctg acctotacac tctgagcagc      600
tcagtgactg tcccctccag cacctggccc agccagaccg tcacctgcaa cgttgcceac      660
ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct      720
tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat      780

gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat      840
gatcccaggg tccagttcag ctggtttgta gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg      900
caaccccggg aggagcagtt caacagcact ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg      960
caccaggact ggctcaatgg caaggagttc aaatgcaggg tcaacagtgc agcttccct      1020
gccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac      1080
accattccac ctccaagga gcagatggcc aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata      1140
acagacttct tccctgaaga cattactgtg gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag      1200
aactacaaga aactcagcc catcatggac acagatggct cttacttcgt ctacagcaag      1260
ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca ggaataactt tcacctgctc tgtgttacat      1320
gagggcctgc acaaccacca tactgagaag agcctctccc actctcctgg taaa      1374

```

5

<210> 129

<211> 458

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

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

<400> 129

ES 2 566 602 T3

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Val Leu Leu Val Ser Thr Ala Thr Gly  
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg  
 20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 40 45

Thr Asn Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu  
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn  
 65 70 75 80

Pro Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser  
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 115 120 125

ES 2 566 602 T3

Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro  
 130 135 140  
 Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly  
 145 150 155 160  
 Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn  
 165 170 175  
 Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 180 185 190  
 Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr  
 195 200 205  
 Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser  
 210 215 220  
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro  
 225 230 235 240  
 Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
 245 250 255  
 Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys  
 260 265 270  
 Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp  
 275 280 285  
 Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu  
 290 295 300  
 Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met  
 305 310 315 320  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser  
 325 330 335  
 Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly  
 340 345 350  
 Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln  
 355 360 365  
 Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe  
 370 375 380  
 Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu

ES 2 566 602 T3

385		390		395		400
Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe		405		410		415
Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn		420		425		430
Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr		435		440		445
Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys		450		455		

<210> 130  
 <211> 714  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"  
 <400> 130

atgaagttgc	ctggtaggct	gttggtgctg	atgttctgga	ttcctgcttc	cagcagtgat	60
gttttgatga	cccaactcc	actctccctg	cctgtcagtc	ttggagatca	agcctccatc	120
tcttgcatgat	ctagtcagag	cattgtacat	agtaatggaa	acacctattt	agaatgggtac	180
ctgcagaaac	caggccagtc	tccaaagctc	ctgatctaca	aagtttccaa	ccgattttct	240
ggggtcccag	acaggttcag	tggcagtgga	tcagggacag	atttcacact	caagatcagc	300
agagtggagg	ctgaggatct	gggagtttat	tattgctttc	aaggttcata	tgttccgtgg	360
acgttcgggtg	gaggcaccaa	gctggaaatc	aaacgggctg	atgctgcacc	aactgtatcc	420
atcttcccac	catccagtga	gcagttaaca	tctggaggtg	cctcagtcgt	gtgcttcttg	480
aacaacttct	accccagaga	catcaatgtc	aagtggaaga	ttgatggcag	tgaacgacaa	540
aatggtgtcc	tgaacagttg	gactgatcag	gacagcaaag	acagcaccta	cagcatgagc	600
agcaccctca	cattgaccaa	ggacgagtat	gaacgacata	acagctatac	ctgtgaggcc	660
actcacaaga	catcaacttc	accattgttc	aagagcttca	acaggaatga	gtgt	714

10  
 <210> 131  
 <211> 238  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"  
 <400> 131



ES 2 566 602 T3

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala  
 1 5 10 15

Ser Ser Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val  
 20 25 30

Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile  
 35 40 45

Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro  
 50 55 60

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 85 90 95

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

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

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro  
 130 135 140

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu  
 145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly  
 165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser  
 180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp  
 195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr  
 210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
 225 230 235

<210> 132  
 <211> 1386  
 <212> ADN

ES 2 566 602 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

5 <400> 132

```

atgaacttcg ggctcagctt gatgttcctt gtccttgtct taaaaggtgt ccagtgtagag      60
gtgcagctgg tggaatctgg gggaggctta gtgaagcctg gagggccctt gaaactctcc      120
tgtgcagcct ctggattcac tttcagtgac tatgccatgt cttgggttcg ccagactccg      180
gaaaagaggc tggagtgggt cgcaaccatt agtgatggtg gtacttacac ctactatcca      240
gacaatgtaa agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacaa cctgtacctg      300
caaatgagcc atctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag agaatggggg      360
gattacgacg gatttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctgggcaaaa      420
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccacaa taactccatg      480
gtgaccctgg gatgcctggg caagggctat ttccctgagc cagtgcagct gacctggaac      540
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tccctgcagtc tgacctctac      600
actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcaactggc ccagccagac cgtcacctgc      660
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt      720
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca      780
aagcccaagg atgtgctcac cattaactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac      840
atcagcaagg atgatccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac      900
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa      960
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt     1020
gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaggcag accgaaggct     1080
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg     1140
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg     1200
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctottacttc     1260
gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc     1320
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct     1380
ggtaaa

```

<210> 133

<211> 462

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

ES 2 566 602 T3

<400> 133

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

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

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

Ser Asp Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu  
 50 55 60

Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro  
 65 70 75 80

Asp Asn Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
 85 90 95

Asn Leu Tyr Leu Gln Met Ser His Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr Trp  
 115 120 125

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

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met  
 145 150 155 160

Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 165 170 175

Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 180 185 190

Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val  
 195 200 205

Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His  
 210 215 220

Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys  
 225 230 235 240

Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe  
 245 250 255

ES 2 566 602 T3

Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro  
 260 265 270

Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val  
 275 280 285

Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr  
 290 295 300

Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu  
 305 310 315 320

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys  
 325 330 335

Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 340 345 350

Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro  
 355 360 365

Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile  
 370 375 380

Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly  
 385 390 395 400

Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp  
 405 410 415

Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp  
 420 425 430

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

Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

<210> 134

<211> 708

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 134

ES 2 566 602 T3

```

atggacatga gggttcctgc tcacgttttt ggcttcttgt tgctctggtt tccaggtacc      60
agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tctctccttat ctgcctctct gggagaaaga      120
gtcagtctca cttgtcgggc aagtcaggaa attagtgggtt acttaagctg gcttcagcag      180
aaaccagatg gaactattaa acgcctgac tcagccgcgat ccactttaga ttctgggtgc      240
ccaaaaaggt tcagtggcag taggtctggg tcagattatt ctctcaaccat oggcagcctt      300
gagtctgaag atcttgcaga ctattactgt ctacaatatg atagttatcc gtacacgttc      360
ggagggggga ccaagctgga aataaaacgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc      420
ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt cttgaacaac      480
ttctacccca gagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggt      540
gtcctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gaggcagcacc      600
ctcacattga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac      660
aagacatcaa cttcacccat tgtcaagagc ttcaacagga atgagtgt      708

```

<210> 135

<211> 236

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 135

ES 2 566 602 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala His Val Phe Gly Phe Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15

Phe Pro Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser  
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser  
 35 40 45

Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly  
 50 55 60

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

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

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

Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
 115 120 125

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser  
 130 135 140

Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn  
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu  
 165 170 175

Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp  
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr  
 195 200 205

Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr  
 210 215 220

Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
 225 230 235

<210> 136

<211> 23

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"  
 <400> 136

5 cgactggagc acgaggacac tga 23

<210> 137  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"  
 <400> 137

ctaatacgac tcactatagg gcaagcagtg gtatcaacgc agagt 45

15 <210> 138

<211> 22  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"  
 <400> 138

ctaatacgac tcactatagg gc 22

<210> 139

25 <211> 21

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"

<400> 139

tatgcaaggc ttacaaccac a 21

<210> 140  
 <211> 28

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

40 <400> 140

gccagtggat agacagatgg ggggtcgc 28

<210> 141  
 <211> 21

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"  
 <400> 141  
 aggacagggg ttgattgtg a 21  
 <210> 142  
 <211> 30  
 10 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"  
 15 <400> 142  
 ggccagtga tagactgatg ggggtgtgt 30  
 <210> 143  
 <211> 28  
 <212> ADN  
 20 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"  
 <400> 143  
 25 ggaggaacca gttgtatctc cacacca 28  
 <210> 144  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"  
 <400> 144  
 ctcatctctg ttgaagctct tgacaat 27  
 35 <210> 145  
 <211> 23  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 40 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"  
 <400> 145  
 cgactgaggc acctccagat gtt 23



<210> 146  
 <211> 17  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"  
 <400> 146  
 gtaaaacgac ggccagt 17  
 10 <210> 147  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 15 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético"  
 <400> 147  
 caggaaacag ctatgacc 18  
 <210> 148  
 20 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 25 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético"  
 <400> 148  
  

<b>Thr</b>	<b>Ile</b>	<b>Ser</b>	<b>Asp</b>	<b>Gly</b>	<b>Gly</b>	<b>Thr</b>	<b>Tyr</b>	<b>Thr</b>	<b>Tyr</b>	<b>Tyr</b>	<b>Pro</b>	<b>Asp</b>	<b>Ser</b>	<b>Val</b>	<b>Lys</b>
1				5					10					15	

  
**Gly**  
 <210> 149  
 <211> 357  
 30 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"  
 35 <400> 149

ES 2 566 602 T3

gaggttcagc tgggtggaatc tggcggtggg cttgtacaac caggaggctc cctcagactg 60  
 agttgtgccg cttcaggggt cacattctcc gactatgcga tgcctatgggt ggcgcaagca 120  
 cccgggaaag gactggagtg gggtgccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac 180  
 cctgacaatg tgaagggctg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac 240  
 ctgcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg 300  
 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tgggtgacagt cagttct 357

<210> 150

<211> 119

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 150

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

10

<210> 151

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

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

ES 2 566 602 T3

<400> 151

```

caagttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg      60
agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatggat caggcaagca      120
cccgggaaag gactggagtg ggtagcaact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac      180
cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac      240
cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg      300
ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct      357
    
```

<210> 152

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

10 <400> 152

```

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115
    
```

<210> 153

<211> 357

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 566 602 T3

<221> fuente

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

<400> 153

```

caagttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg      60
agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatggat caggcaagca      120
cccgggaaag gactggagtg ggtagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac      180
cctgactccg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac      240
cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg      300
ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct      357
    
```

5 <210> 154

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

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

<400> 154

```

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                115
    
```

<210> 155

15 <211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

5 <400> 155

```

gaggttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg      60
agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt ggcccaagca      120
cccgggaaag gactggagtg ggttagcact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac      180
cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctat      240
ttgcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg      300
ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct      357
    
```

<210> 156

<211> 119

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 156

15

```

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
    
```

<210> 157

ES 2 566 602 T3

<211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 5 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"  
 <400> 157

```

gaggttcagc ttctggaatc tggcgggtggg cttgtacagc caggaggctc cctcagactg      60
agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgccg tgtcatgggt gcgccaagca      120
cccgggaaag gactggagtg ggtttcaact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac      180
cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acagcaagaa cacactctat      240
ctccagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaatgg      300
ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tggtgacagt cagttct      357
    
```

<210> 158  
 10 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 15 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"  
 <400> 158

```

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115
    
```

ES 2 566 602 T3

<210> 159  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"  
 <400> 159

```

caggttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg gtagtacaac caggacgggc cctcagactg      60
agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcca tgatcatgggt gcgccaagca      120
cccgggaaag gactggagtg ggttgccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac      180
cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccaggata actcaaaga caccctctat      240
ctccaaatga gtagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgccc ccgagaatgg      300
ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tgggtgacagt cagttct      357
  
```

10 <210> 160  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 15 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"  
 <400> 160

ES 2 566 602 T3

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 161  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"  
 <400> 161

gaggttcagc tgggtggaatc tggcgggtggg cttgtaaagc caggaggctc cctcagactg 60  
 agttgtgccg cttcagggtt cacattctcc gactatgcga tgtcatgggt gcgccaagca 120  
 cccgggaaag gactggagtg ggttgccact atcagcgatg gcggaacgta tacctattac 180  
 cctgacaatg tgaagggtcg gttcaccatt tccagggata acgcaaagaa cagtctctac 240  
 cttcagatga acagcctgag ggctgaggac accgccgtct actactgcgc ccgagaaatgg 300  
 ggagattatg atgggtttga ctattggggc cagggcactt tgggtgacagt cagttct 357

10 <210> 162  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"



ES 2 566 602 T3

<400> 162

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Asn Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 163

<211> 321

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

10 <400> 163

gatattcagt tgacccaate acctagcttc ctctcagctt ccgtgggoga cagagttacc 60  
 ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggtacca acagaagccc 120  
 ggaaaagccc ctaagctggt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccagat 180  
 cgattctccg gttctggtc cggaacagag ttcactctga caatttctag ccttcagcca 240  
 gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag 300  
 ggcactaaac tggagatcaa a 321

<210> 164

<211> 107

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 566 602 T3

<221> fuente

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

<400> 164

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

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

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

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

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

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

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

5 <210> 165

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

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

<400> 165

gatattcaga tgacceaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc 60  
ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggtttca acagaagccc 120  
ggaaaggccc cgaagagctt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccaggt 180  
cgattctccg gttctggctc cggaaccgac tttactctga caatttctag ccttcagcca 240  
gaagatttcg ccacgtacta ttgectccag tacgacagct atccctatac atttgggcag 300  
ggcactaaac tggagatcaa a 321

<210> 166

15 <211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

ES 2 566 602 T3

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

<400> 166

```

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

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

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

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

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

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

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

```

<210> 167

5 <211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 167

```

gatattcaga tgaccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcca cagagttacc 60
ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggtatca acagaagccc 120
ggaaaagccc caaagaggtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccagat 180
cgattctccg gttctggctc cggaaccgag ttcactctga caatttctag ccttcagcca 240
gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag 300
ggcactaac tggagatcaa a 321

```

<210> 168

<211> 107

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

ES 2 566 602 T3

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

<400> 168

```

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

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

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

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

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

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

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

```

<210> 169

5 <211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 169

```

gatattcaga tgacccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcca cagagttacc 60
ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggtacca acagaagccc 120
ggaaaggccc ccaagctggt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccagat 180
cgattctcgg gttctggctc cggaacagac tttactttta caatttctag ccttcagcca 240
gaggacatcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag 300
ggcactaaac tggagatcaa a 321

```

<210> 170

<211> 107

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

ES 2 566 602 T3

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

<400> 170

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

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

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

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

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

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

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

<210> 171

5 <211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 171

gatattcaga tgaccaatc acctagcagt ctctcagctt ccgtgggcga cagagttacc 60  
ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggtatca acagaagccc 120  
ggaaaagccc ctaagctggt gatctatgct gogtcaacct tggatagcgg tgtcccaggt 180  
cgattctccg gttctggctc cggaactgac ttcactctga caatttctag ccttcagcca 240  
gaagatttctg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag 300  
ggcactaaac tggagatcaa a 321

<210> 172

<211> 107

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

ES 2 566 602 T3

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

<400> 172

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

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

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

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

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

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

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

<210> 173

5 <211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 173

gatattcaga tgaccaatc acctagcagt ctctcagctt cagtggggcga cagagttacc 60  
ataacctgtc gggcaagcca ggagatttct gggtagctgt cctggctgca acagaagccc 120  
ggagggcgcca tcaagaggtt gatctatgct gcgtcaacct tggatagcgg tgtcccagat 180  
cgattctccg gttctggctc cggaagtgac tacactctga caatttctag ccttcagcca 240  
gaagatttcg ccacgtacta ttgcctccag tacgacagct atccctatac atttgggcag 300  
ggcactaaac tggagatcaa a 321

<210> 174

<211> 107

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

ES 2 566 602 T3

<400> 174

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

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

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

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

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

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

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

<210> 175

<211> 990

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

10 <400> 175

ES 2 566 602 T3

gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctcgccocta gcagcaagag tacatccggg 60  
 ggcaactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc 120  
 tggaacagtg gagcaactcao ttctgggtgc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct 180  
 ggctctact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc 240  
 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaacct 300  
 aagagctgcg acaagactca cacttgtccc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggt 360  
 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacacct 420  
 gaggtgacat gtgttgttgt agacgtttcc caccgaggacc cagaggttaa gttcaactgg 480  
 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat 540  
 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa 600  
 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt 660  
 aaggcaaag ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccag tagagaggaa 720  
 atgacaaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctacct cagcgacatc 780  
 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg 840  
 ctggatagtg accgggtctt ctttctgtac agtaagetga ctgtggacaa gtcccgtgg 900  
  
 cagcagggt a cgtcttcag ctgttcctg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc 960  
 cagaagtcac tgagcctgag cccaggaag 990

<210> 176

<211> 330

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 176



ES 2 566 602 T3

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

ES 2 566 602 T3

	195		200		205														
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly				
210						215					220								
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu				
225					230					235					240				
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr				
				245					250					255					
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn				
			260					265					270						
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe				
		275					280					285							
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn				
	290					295					300								
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr				
305					310					315					320				
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
				325					330										

<210> 177

<211> 978

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 177

ES 2 566 602 T3

```

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag      60
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg      120
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtccctca      180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc      240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc      300
aaatggtgtg tcgagtgecc accgtgccc aaccacactg tggcaggacc gtcagtcttc      360
cttttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggacctctga ggtcacgtgc      420
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc      480
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt      540
gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga' acggcaagga gtacaagtgc      600

aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaagggg      660
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac      720
caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg      780
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctccatgct ggactccgac      840
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac      900
gttttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc      960
tccctgtctc cgggtaaa                                     978

```

<210> 178

<211> 326

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 178

ES 2 566 602 T3

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

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

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

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn  
 165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp  
 180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
 195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325

<210> 179

<211> 321

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 179

cgcacagttg ctgccccag cgtgttcatt ttcccaccta gcgatgagca gctgaaaagc 60

ggtactgcct ctgtcgtatg cttgctcaac aacttttacc cacgtgaggc taaggtgcag 120

tggaaagtgg ataatgcact tcaatctgga aacagtcaag agtccgtgac agaacaggac 180

agcaaagact caacttattc actctcttcc accctgactc tgtccaaggc agactatgaa 240

10

aaacacaagg tatacgctg cgaggttaca caccagggtt tgtctagtc tgtcaccaag 300  
 tccttcaata ggggcgaatg t 321

- <210> 180
- <211> 107
- <212> PRT
- 5 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> fuente
- <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"
- <400> 180

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

- <210> 181
- <211> 1404
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 15 <220>
- <221> fuente
- <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"
- <400> 181

ES 2 566 602 T3

atgaacttcg ggctcagctt gatgttcoct gtcocttgtct taaaagggtg ccagtgtgag 60  
 gtgcagctgg tggaatctgg gggaggctta gtgaagcctg gagggtcctt gaaactctcc 120  
 tgtgcagcct ctggattcac tttcagtgac tatgccatgt cttgggttcg ccagactcgg 180  
 gaaaagaggc tggagtgggt cgcaaccatt agtgatgggt gtacttacac ctactatcca 240  
 gacaatgtaa agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacaa cctgtacctg 300  
  
 caaatgagcc atctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag agaatggggt 360  
 gattacgacg gatttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctgggctca 420  
 acaaaaggac caagtgtgtt cccactcggc cctagcagca agagtacatc cgggggcaact 480  
 gcagcactcg gctgcctcgt caaggattat tttccagagc cagtaaccgt gagctggaac 540  
 agtggagcac tcacttctgg tgtccatact tttcctgctg tcctgcaaag ctctggcctg 600  
 tactcactca gctcctcgt gaccgtgcca tcttcatctc tgggcaactca gacctacatc 660  
 tgtaatgtaa accacaagcc tagcaatact aaggctgata agcgggtgga acccaagagc 720  
 tggcacaaga ctcacacttg tccccatgc cctgcccctg aacttctggg cgggtcccagc 780  
 gtctttttgt tcccacaaa gcctaaagat actctgatga taagtagaac acccgagggtg 840  
 acatgtgttg ttgtagacgt ttcccacgag gaccacagagg ttaagttcaa ctggtacggt 900  
 gatggagtcg aagtacataa tgctaagacc aagcctagag aggagcagta taatagtaca 960  
 taccgtgtag tcagtgttct cacagtgctg caccaagact ggctcaacgg caaagaatac 1020  
 aaatgcaaag tgtccaacaa agcactccca gccctatcg agaagactat tagtaaggca 1080  
 aaggggcagc ctctgaacc acaggtgtac actctgccac ccagtagaga ggaaatgaca 1140  
 aagaaccaag tctcattgac ctgcctggtg aaaggcttct accccagcga catcgccgtt 1200  
 gagtgggaga gtaacggtca gcctgagaac aattacaaga caaccccccc agtgctggat 1260  
 agtgacgggt cttctttct gtacagtaag ctgactgtgg acaagtcccg ctggcagcag 1320  
 ggtaacgtct tcagctgttc cgtgatgcac gaggcattgc acaaccacta caccagaag 1380  
 tcaactgagcc tgagcccagg gaag 1404

<210> 182

<211> 468

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 182

ES 2 566 602 T3

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

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

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

Ser Asp Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu  
50 55 60



ES 2 566 602 T3

Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro  
 65 70 75 80  
 Asp Asn Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
 85 90 95  
 Asn Leu Tyr Leu Gln Met Ser His Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met  
 100 105 110  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe Asp Tyr Trp  
 115 120 125  
 Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 130 135 140  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 145 150 155 160  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 165 170 175  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 180 185 190  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 195 200 205  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 210 215 220  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser  
 225 230 235 240  
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu  
 245 250 255  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 260 265 270  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 275 280 285  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 290 295 300  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 305 310 315 320

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
325 330 335

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
340 345 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
355 360 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
370 375 380

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
385 390 395 400

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
405 410 415

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
450 455 460

Ser Pro Gly Lys  
465

<210> 183

<211> 708

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 183

```

atggacatga gggttcctgc tcacgttttt ggcttcttgt tgctctggtt tccaggtacc      60
agatgtgaca tccagatgac ccagttctca tctctcttat ctgcctctct gggagaaaga      120
gtcagttcca cttgtcgggc aagtcaggaa attagtggtt acttaagctg gcttcagcag      180
aaaccagatg gaactattaa acgcctgatc tacgccgat ccactttaga ttctgggtgc      240
ccaaaaggt tcagtggcag taggtctggg tcagattatt ctctcaccat cggcagcctt      300
gagttctgaag atcttgcaga ctattactgt ctacaatatg atagttatcc gtacacgttc      360
ggagggggga ccaagctgga aataaaacgc acagtcgccg ctccctccgt gttcatcttt      420
    
```

10

ES 2 566 602 T3

ccaccaagtg atgagcaact gaagtctggt actgcttcag togtgtgtct gctgaacaat 480  
ttctaccctc gagaagccaa agtccaatgg aaggtagaca acgcaactgca gtccggcaat 540  
agccaagaat cagttaccga acaggattca aaggacagta catattccct gagcagcact 600  
ctgaccctgt caaaggccga ttacgagaaa cacaaggtct atgcttgca agtgacacat 660  
cagggactgt ccagcccagt gacaaaatct ttaaccgtg gggagtgt 708

<210> 184

<211> 236

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 184

ES 2 566 602 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala His Val Phe Gly Phe Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15

Phe Pro Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser  
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser  
 35 40 45

Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly  
 50 55 60

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

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

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

Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 130 135 140

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

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 185

<211> 1413

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

ES 2 566 602 T3

<220>

<221> fuente

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

<400> 185

```

atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct      60
aggtgcgagg ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg tacaaccagg aggctccctc      120
agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgctc      180
caagcaccog ggaagaggact ggagtggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc      240
tattaccctg acaatgtgaa gggtcggctc accatttcca gggataacgc aaagaacagt      300
ctctaactgc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga      360
gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcaat      420
tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc      480
gggggactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg      540
agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc      600
tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag      660
acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa      720
cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccoatgcc ctgcccctga acttctgggc      780
gggtcccagcg tctttttggt ccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca      840
cccagagtgat catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac      900
tggtacggtg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat      960
aatagtagat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctg accaagactg gctcaacggc     1020
aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt     1080
agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag     1140

gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgcctggtga aaggcttcta cccagcgcac     1200
atcgccggtg agtgggagag taacggctcag cctgagaaca attacaagac aaccccccca     1260
gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaage tgactgtgga caagtcccgc     1320
tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac     1380
5 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag                                     1413

```

<210> 186

<211> 471

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

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

ES 2 566 602 T3

<400> 186

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15

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

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly  
 35 40 45

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

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

Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn  
 85 90 95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp  
 100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe  
 115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
 130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser  
 145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
 165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
 180 185 190  
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
 195 200 205  
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys  
 210 215 220  
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu  
 225 230 235 240  
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 245 250 255  
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 260 265 270  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 275 280 285  
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 290 295 300  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 305 310 315 320  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 325 330 335  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 340 345 350  
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 355 360 365  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 370 375 380  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 385 390 395 400  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 405 410 415  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
465 470

<210> 187

<211> 1413

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 187



ES 2 566 602 T3

atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct 60  
 aggtgccaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc 120  
 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atggatcagg 180  
 caagcaccog ggaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc 240  
 tattaccctg acaatgtgaa gggtcggctc accatttcca gggataacgc aaagaacagt 300  
 ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcccoga 360  
 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt 420  
 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc 480  
 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg 540  
 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc 600  
 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag 660  
 acctacatct gtaatgtaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa 720  
 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgccoctga acttctgggc 780  
 ggtcccagcg tctttttggt ccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca 840  
 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac 900  
 tggtagcttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat 960  
 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgctgc accaagactg gctcaacggc 1020  
 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt 1080  
 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag 1140  
 gaaatgacaa agaaccaagt ctcattgacc tgcctggtga aaggcttcta ccccagcgac 1200  
 atcgccggtg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aaccccccca 1260  
 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc 1320  
 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac 1380  
 acccagaagt cactgagcct gagcccagg aag 1413

<210> 188

<211> 471

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 188

ES 2 566 602 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
1 5 10 15

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

Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly  
35 40 45

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

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr  
65 70 75 80

Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn  
85 90 95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp  
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe  
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser  
145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
 195 200 205  
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys  
 210 215 220  
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu  
 225 230 235 240  
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 245 250 255  
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 260 265 270  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 275 280 285  
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 290 295 300  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 305 310 315 320  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 325 330 335  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 340 345 350  
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 355 360 365  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 370 375 380  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 385 390 395 400  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 405 410 415  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 420 425 430  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 435 440 445

ES 2 566 602 T3

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
465 470

<210> 189

<211> 1413

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 189

ES 2 566 602 T3

atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct 60  
 aggtgccaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc 120  
 agactgagtt gtgocgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atggatcagg 180  
 caagcaccocg ggaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc 240  
 tattaccctg actccgtgaa gggtcgggtc accatttcca gggataaocg aaagaacagt 300  
 ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgccccg 360  
 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt 420  
 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccaactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc 480  
 gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg 540  
 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc 600  
 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag 660  
 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcggggtggaa 720  
 cccaagaget gcgacaagac tcacacttgt cccccatgcc ctgcccctga acttctgggc 780  
 ggtcccagcg tctttttggt ccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca 840  
 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac 900  
 tggtacgttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat 960  
 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgctgc accaagactg gctcaacggc 1020  
 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactccag cccctatcga gaagactatt 1080  
 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagttagagag 1140  
 gaaatgacaa agaaccaagt ctcattgacc tgcttgggtga aaggcttcta ccccagcgac 1200  
 atcgccggtg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aaccccccca 1260  
 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccg 1320  
 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac 1380

accagaagt cactgagccl gagcccaggg aag 1413

<210> 190

<211> 471

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 190

ES 2 566 602 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
1 5 10 15

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

Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly  
35 40 45

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

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr  
65 70 75 80

Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn  
85 90 95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp  
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe  
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser  
145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
180 185 190

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

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys  
 210 215 220

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

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
465 470

<210> 191

<211> 1401

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 191

```

atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccgggggtgct      60
aggtgcccaag ttcagctggt ggaatctggc ggtgggottg taaagccagg aggctccctc      120
agactgagtt gtgcogcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atggatcagg      180
caagcacccg ggaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc      240
tattaccctg actccgtgaa gggtcoggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt      300
ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgttacta ctgcgcccga      360
gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt      420
tctgcctcca ccaagggccc atcgggtctc ccctggcgc cctgctccag gagcacctcc      480
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg      540
tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc      600
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcaccag      660
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacia gadagttgag      720
cgcaaagtgt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc      780
ttctctctcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg      840
tgctgtgtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac      900
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc      960
cgtgtgttca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag     1020
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa     1080
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag     1140
aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa ggttcttacc ccagcgacat cgccgtggag     1200
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc     1260
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg     1320
aacgtcttct catgctcogt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc     1380
ctctccctgt ctccgggtaa a

```

10

<210> 192



## ES 2 566 602 T3

<211> 467

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

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

<400> 192

ES 2 566 602 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
1 5 10 15

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

Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly  
35 40 45

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

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr  
65 70 75 80

Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn  
85 90 95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp  
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe  
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
130 135 140

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

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
180 185 190

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

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys  
210 215 220

ES 2 566 602 T3

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

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala  
245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe  
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile  
340 345 350

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
405 410 415

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
450 455 460

Pro Gly Lys  
465

ES 2 566 602 T3

<211> 1413  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

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

<400> 193

```

atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct      60
agggtgagagg ttcagctggt ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc      120
agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgogc      180
caagcaccgg ggaaaggact ggagtgggtt agcactatca gcgatggcgg aacgtatacc      240
tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataacgc aaagaacagt      300
ctctatttgc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgogcccga      360
gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt      420
tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccaactcgccc ctagcagcaa gagtacaacc      480
gggggcactg cagcactcgg ctgocctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg      540
agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccataactt ttctctgctgt cctgcaaagc      600
tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag      660
acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcggggtggaa      720
cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt cccccatgcc ctgcccctga acttotgggc      780
ggtcccagcg tctttttggt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca      840
cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac      900
tggtacgttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat      960
aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgctgc accaagactg gctcaacggc     1020
aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag ccctatcga gaagactatt     1080
agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag     1140
gaaatgacaa agaaccaagt ctcattgacc tgcttgggtg aaggcttcta ccccagcgac     1200
atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aaccccccca     1260
gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc     1320
tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac     1380
accagaagt cactgagcct gagcccaggg aag                                     1413
    
```

<210> 194

10 <211> 471

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 566 602 T3

<221> fuente

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

<400> 194

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15

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

Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly  
 35 40 45

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

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr  
 65 70 75 80

Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn  
 85 90 95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp  
 100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe  
 115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
 130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser  
 145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
 165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
 180 185 190

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

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys  
 210 215 220

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

ES 2 566 602 T3

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470

<210> 195  
 <211> 1413  
 <212> ADN

ES 2 566 602 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

5 <400> 195

```

atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggot cgggggtgct      60
agggtgcgagg ttcagcttct ggaatctggc ggtgggcttg tacagccagg aggctccctc      120
agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgogatgct atgggtgctc      180
caagcaccocg ggaaaggact ggagtgggtt tcaactatca gogatggcgg aacgtatacc      240
tattaccctg acaatgtgaa gggtcggttc accatttcca gggataacag caagaacaca      300
ctctatctcc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga      360
gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt      420
tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc      480
gggggcactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg      540
agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgtgtgt cctgcaaagc      600
tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag      660
acctacatct gtaatgtaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa      720
cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgccc ctgcccctga acttctgggc      780
gggtcccagcg tctttttggt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca      840
cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac      900
tggtacgttg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat      960
aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgtctc accaagactg gctcaacggc     1020
aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag ccctatcga gaagactatt     1080
agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag     1140
gaaatgacaa agaaccaagt ctcatgacc tgccctggtg aaggcttcta cccagcgcac     1200
atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aaccccccca     1260
gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc     1320
tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcagc aggcattgca caaccactac     1380
accagaagt cactgagcct gagcccaggg aag                                     1413

```

<210> 196

<211> 471

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

ES 2 566 602 T3

<400> 196

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15

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

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly  
 35 40 45

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

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Thr  
 65 70 75 80

Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn  
 85 90 95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp  
 100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Trp Gly Asp Tyr Asp Gly Phe  
 115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
 130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser  
 145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
 165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
 180 185 190

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

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys  
 210 215 220

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

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 245 250 255



Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 260 265 270  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 275 280 285  
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 290 295 300  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 305 310 315 320  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 325 330 335  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 340 345 350  
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 355 360 365  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 370 375 380  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 385 390 395 400  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 405 410 415  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 420 425 430  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 435 440 445  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 450 455 460  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470

<210> 197

<211> 1413

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 566 602 T3

<221> fuente

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

<400> 197

```

atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct ccgggggtget      60
aggtgccagg ttcagctggt ggaatctggc ggtggggtag tacaaccagg acggtcacctc      120
agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgctgatgtc atgggtgcgc      180
caagcaccgg ggaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc      240
tattaccctg acaatgtgaa gggtcgggtc accatttcca gggataactc aaagaacacc      300
ctctatctcc aatgagtag cctgagggtc gaggacaccg ccgtctacta ctgcccga      360
gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt      420
tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc ccactcgccc ctagcagcaa gagtacatcc      480
gggggactg cagcactcgg ctgcctcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg      540
agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccatactt ttctgctgt cctgcaaagc      600
tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag      660
acctacatct gtaatgtaa ccacaagcct agcaacta aggtcgataa gcgggtggaa      720
cccagagct gcgacaagac tcacacttgt ccccatgcc ctgccctga acttctgggc      780
gggccagcg tcttttgtt cccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca      840
cccgaggtga catgtgtgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac      900
tggtacgttg atggagtoga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat      960
aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgctgc accaagactg gctcaacggc     1020
aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt     1080
agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag     1140
gaaatgacaa agaaccaagt ctcatcgacc tgctggtga aaggcttcta cccagcgc     1200
atgccggtg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aacccccca     1260
gtgctggata gtgacgggtc tttcttctg tacagtaage tgactgtgga caagtcccgc     1320
tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac     1380
accagaagt cactgagcct gagcccaggg aag                                     1413

```

5 <210> 198

<211> 471

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

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

<400> 198

**Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp**

ES 2 566 602 T3

1				5						10						15
Leu	Arg	Gly	Ala	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	
			20					25					30			
Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	
		35					40				45					
Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	
	50					55					60					
Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Asp	Gly	Gly	Thr	Tyr	Thr	
65					70					75					80	
Tyr	Tyr	Pro	Asp	Asn	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	
				85					90					95		
Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	
			100					105					110			
Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Trp	Gly	Asp	Tyr	Asp	Gly	Phe	
		115					120					125				
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	
	130					135					140					
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	
145					150					155					160	
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	
				165					170					175		
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	
			180					185					190			
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	
		195				200						205				
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	
	210					215					220					
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	
225					230					235					240	
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
				245					250					255		
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
			260					265					270			

ES 2 566 602 T3

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470

<210> 199

<211> 1413

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 199

ES 2 566 602 T3

atggacatga gagttcctgc tcagctgctc gggttgctgt tgctttggct cgggggtgct 60  
 aggtgcgagg ttcagctggg ggaatctggc ggtgggcttg taaagccagg aggctccctc 120  
 agactgagtt gtgccgcttc agggttcaca ttctccgact atgcgatgtc atgggtgcgc 180  
 caagcaccocg ggaaaggact ggagtgggtt gccactatca gcgatggcgg aacgtatacc 240  
 tattaccctg acaatgtgaa gggtcgggtc accatttcca gggataacgc aaagaacagt 300  
 ctctaccttc agatgaacag cctgagggct gaggacaccg ccgtctacta ctgcgcccga 360  
 gaatggggag attatgatgg gtttgactat tggggccagg gcactttggt gacagtcagt 420  
 tctgcctcaa caaaaggacc aagtgtgttc cactctgccc ctagcagcaa gagtacatcc 480  
 gggggcactg cagcactcgg ctgectcgtc aaggattatt ttccagagcc agtaaccgtg 540  
 agctggaaca gtggagcact cacttctggt gtccataactt ttctctgctgt cctgcaaagc 600  
 tctggcctgt actcactcag ctccgtcgtg accgtgccat cttcatctct gggcactcag 660  
 acctacatct gtaatgtaaa ccacaagcct agcaatacta aggtcgataa gcgggtggaa 720  
 cccaagagct gcgacaagac tcacacttgt cccccatgcc ctgcccctga acttctgggc 780  
 ggtcccagcg tctttttggt ccaccaaag cctaaagata ctctgatgat aagtagaaca 840  
 cccgaggtga catgtgttgt tgtagacgtt tcccacgagg acccagaggt taagttcaac 900  
 tggtagcgtg atggagtcga agtacataat gctaagacca agcctagaga ggagcagtat 960  
 aatagtacat accgtgtagt cagtgttctc acagtgctgc accaagactg gctcaacggc 1020  
 aaagaataca aatgcaaagt gtccaacaaa gcactcccag cccctatcga gaagactatt 1080  
 agtaaggcaa aggggcagcc tcgtgaacca caggtgtaca ctctgccacc cagtagagag 1140  
 gaaatgacaa agaaccaagt ctcattgacc tgcttgggtga aaggcttcta cccagcgcac 1200  
 atcgccgttg agtgggagag taacggtcag cctgagaaca attacaagac aaccccccca 1260  
 gtgctggata gtgacgggtc tttctttctg tacagtaagc tgactgtgga caagtcccgc 1320  
 tggcagcagg gtaacgtctt cagctgttcc gtgatgcacg aggcattgca caaccactac 1380  
 acccagaagt cactgagcct gagcccaggg aag 1413

<210> 200

<211> 471

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 200

ES 2 566 602 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
1                   5                                   10                                   15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly



Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 290 295 300  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 305 310 315 320  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 325 330 335  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 340 345 350  
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 355 360 365  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 370 375 380  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 385 390 395 400  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 405 410 415  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 420 425 430  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 435 440 445  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 450 455 460  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470

<210> 201

<211> 708

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 201

atggacatga ggggtccccg tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct 60  
 cgttgcgata ttcagttgac ccaatcacct agcttcctct cagcttccgt gggcgacaga 120



ES 2 566 602 T3

gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtaccaacag	180
aagcccggaa aagcccctaa gctggtgatc tatgctgcgt caaccttggga tagcgggtgc	240
cagagtegat tctccggttc tggctccgga acagagttca ctctgacaat ttctagcctt	300
cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt	360
gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg ccccagcgt gttcattttc	420
ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggc actgcctctg tcgtatgott gctcaacaac	480
ttttaccacac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac	540
agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc	600
ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac	660
cagggtttgt ctagtctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt	708

<210> 202

<211> 236

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 202

ES 2 566 602 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15

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

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
 35 40 45

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

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

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

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln  
 100 105 110

Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 130 135 140

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

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 203

<211> 708

ES 2 566 602 T3

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 203

```

atggacatga gggcgccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct      60
cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga      120
gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtttcaacag      180
aagcccgaa aggcccgaa gagcttgatc tatgctgcgt caaccttga tagcgggtgc      240
ccgagtcgat tctccggtc tggctccgga accgacttta ctctgacaat ttctagcctt      300
cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt      360
gggcagggca ctaaactgga gatcaaaccg acagttgctg ccccagcgt gttcattttc      420
ccacctagcg atgagcagct gaaaagcgg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac      480
ttttaccac gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac      540
agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc      600
ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac      660
cagggtttgt ctagtctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt      708

```

<210> 204

<211> 236

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

15 <400> 204

ES 2 566 602 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15

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

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
 35 40 45

Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 50 55 60

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln  
 100 105 110

Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 130 135 140

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

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 205  
 <211> 708  
 <212> ADN

ES 2 566 602 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

5 <400> 205

```

atggacatga ggggtgccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct      60
cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga      120
gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtatcaacag      180
aagcccggaa aagccccaaa gaggttgatc tatgctgctg caaccttgga tagcgggtgtc      240
ccgagtcgat tctccgggtc tggctccgga accgagttca ctctgacaat ttctagcctt      300
cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt      360
gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg ccccagcgt gttcattttc      420
ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac      480
ttttaccac  gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac      540
agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattoact ctottccacc      600
ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac      660
cagggtttgt ctagtctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt      708
    
```

<210> 206

<211> 236

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 206

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1          5          10          15

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

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
          35          40          45

Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50          55          60
    
```

15

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

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

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln  
100 105 110

Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
130 135 140

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

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230 235

<210> 207

<211> 708

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 207

ES 2 566 602 T3

```

atggacatga gggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct      60
cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga      120
gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtaccaacag      180
aagcccggaa aggcccccaa gctgttgatc tatgctgcgt caaccttggg tagcgggtgtc      240

ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga acagacttta cttttacaat ttctagcctt      300
cagccagagg acatcgccac gtactattgc ctccagtaag acagctatcc ctatacattt      360
gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg ccccagcgt gttcattttc      420
ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac      480
ttttaccacg gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac      540
agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc      600
ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac      660
cagggtttgt ctagtctgt caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt      708

```

<210> 208

<211> 236

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

10 <400> 208

ES 2 566 602 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
1 5 10 15

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

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
35 40 45

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

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr  
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln  
100 105 110

Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230 235

<210> 209



ES 2 566 602 T3

<211> 708  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

5 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"  
 <400> 209

```

atggacatga ggggtgccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct      60
cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagttctct cagcttccgt gggcgacaga      120
gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gtatcaacag      180
aagcccggaa aagcccctaa gctggtgacg tatgctgctg caaccttggg tagcgggtgtc      240
ccgagtcgat tctccggttc tggctccgga actgacttca ctctgacaat ttctagcctt      300
cagccagaag atttcgccac gtactattgc ctccagtaog acagctatcc ctatacattt      360
gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg ccccagcgt gttcattttc      420
ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac      480
ttttaccacg gtgaggctaa ggtgcagtgg aaagtggata atgcacttca atctggaaac      540
agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc      600
ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac      660
cagggtttgt ctagtctctg caccaagtcc ttcaataggg gcgaatgt      708

```

<210> 210  
 10 <211> 236  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <221> fuente  
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"  
 15 <400> 210

ES 2 566 602 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15

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

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
 35 40 45

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

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln  
 100 105 110

Tyr Asp Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 130 135 140

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

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 211

<211> 708

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

5 <400> 211

```

atggacatga ggggtgcccgc tcaactgctg gggctgctgc tgctgtggct gagaggagct      60
cgttgcgata ttcagatgac ccaatcacct agcagtctct cagcttccgt gggcgacaga      120
gttaccataa cctgtcgggc aagccaggag atttctgggt acctgtcctg gctgcaacag      180
aagcccggag ggcgccatcaa gaggttgatc tatgctgcgt caaccttga tagcgggtgc      240
ccgagtogat tctccggttc tggctccgga agtgactaca ctctgacaat ttctagcctt      300
cagccagaag atttogccac gtactattgc ctccagtacg acagctatcc ctatacattt      360
gggcagggca ctaaactgga gatcaaacgc acagttgctg ccccagcgt gttcattttc      420
ccacctagcg atgagcagct gaaaagcggg actgcctctg tcgtatgctt gctcaacaac      480
ttttaccac  gtgaggctaa ggtgcagtg aaagtggata atgcacttca atctggaac      540
agtcaagagt ccgtgacaga acaggacagc aaagactcaa cttattcact ctcttcacc      600
ctgactctgt ccaaggcaga ctatgaaaaa cacaaggtat acgcctgcga ggttacacac      660
cagggtttgt ctagtctgt caccaagtc ttcaataggg gogaatgt      708
    
```

<210> 212

<211> 236

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 212

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1          5          10          15

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

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
          35          40          45

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

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

15

ES 2 566 602 T3

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

## REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado que se une a ErbB3 humano que comprende:
- (i) una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una CDR<sub>H1</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 57 y SEQ ID NO: 75, una CDR<sub>H2</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 58 y SEQ ID NO: 148, y una CDR<sub>H3</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59; y
- (ii) una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende una CDR<sub>L1</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60, una CDR<sub>L2</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, y una CDR<sub>L3</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62.
2. El anticuerpo de la reivindicación 1, en el que la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una CDR<sub>H1</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 57 y SEQ ID NO: 75, una CDR<sub>H2</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148, y una CDR<sub>H3</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59; y
- en el que la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina comprende una CDR<sub>L1</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60, una CDR<sub>L2</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, y una CDR<sub>L3</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62.
3. El anticuerpo de la reivindicación 1, en el que la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una CDR<sub>H1</sub> que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 57 y SEQ ID NO: 75, una CDR<sub>H2</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58, y una CDR<sub>H3</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59; y
- en el que la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina comprende una CDR<sub>L1</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60, una CDR<sub>L2</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, y una CDR<sub>L3</sub> que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62.
4. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que las secuencias de CDR se interponen entre las secuencias marco conservadas humanas o humanizadas.
5. El anticuerpo de la reivindicación 2 que se une a ErbB3 humano que comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina seleccionadas entre el grupo que consiste en:
- (a) una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154, y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168; y
- (b) una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154, y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166.
6. El anticuerpo de la reivindicación 5, en el que la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154, y la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168.
7. El anticuerpo de la reivindicación 2 que se une a ErbB3 humano que comprende una cadena pesada de inmunoglobulina y una cadena ligera de inmunoglobulina seleccionadas entre el grupo que consiste en:
- (a) una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 190, y una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206; y
- (b) una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 190, y una cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 204.
8. El anticuerpo de la reivindicación 7, en el que la cadena pesada de inmunoglobulina comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 190, y la cadena ligera de inmunoglobulina comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206.
9. El anticuerpo de la reivindicación 3 que se une a ErbB3 humano que comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina seleccionadas entre el grupo que consiste en:
- (a) una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152, y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos

de SEQ ID NO: 168; y

(b) una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152, y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166.

5 10. El anticuerpo de la reivindicación 3 que se une a ErbB3 humano que comprende una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina seleccionadas entre el grupo que consiste en:

10 (a) una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188, y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206; y

(b) una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188, y una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 204.

15 11. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

12. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el anticuerpo tiene una  $K_D$  de 200 pM o inferior según se mide mediante resonancia superficial de plasmones.

20 13. Un método para inhibir o reducir la proliferación de una célula tumoral *in vitro* que comprende exponer la célula a una cantidad eficaz del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para inhibir o reducir la proliferación de la célula tumoral.

14. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en la inhibición o reducción del crecimiento tumoral en un mamífero.

15. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero.

25 16. Un vector de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y una secuencia de nucleótidos que codifica una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

17. Una célula hospedadora que comprende el vector de expresión de la reivindicación 16.

18. Una célula hospedadora que comprende:

30 un vector de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una región variable de cadena ligera de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10; y

un vector de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una región variable de cadena pesada de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

35 19. Un método para producir un anticuerpo que se une a ErbB3 humano o un fragmento de unión a antígeno del anticuerpo, comprendiendo el método:

(a) hacer crecer la célula hospedadora de la reivindicación 17 o 18 en unas condiciones para que la célula hospedadora exprese un polipéptido que comprenda la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y un polipéptido que comprenda la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina, produciendo de ese modo el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del anticuerpo; y

40 (b) purificar el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del anticuerpo.

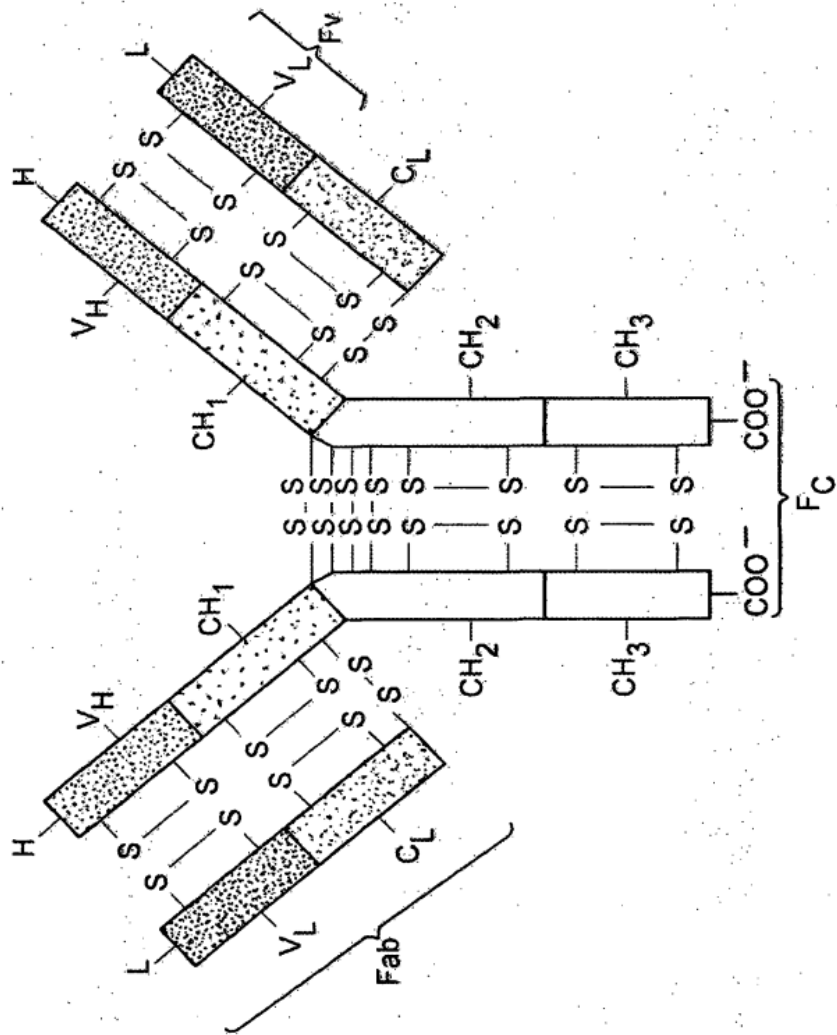


FIG. 1

FIG. 2

Alineaciones de aminoácidos de región variable de cadena pesada completa

Anticuerpo	CDR1		CDR2	
	(1)	(1)	(1)	(1)
04D01	QVQLQQPGAELVLRPGTSVKLSCKASGYTFTHSH--WLEHWVKQRPGQGLEWIGVLDPSDFYSNYNQNFKGGKA			
09D03	QVTLKESGPGILRPSQTLSTCSFSGFSLSTFGLSVGMIQPSGKGLWLAHIWDDDK--YINPALKSRRL			
11G01	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFIDH--IHHMKQRPEQGLEWIGNYIPRDPGYIKYNEKFKGGKA			
12A07	QVQLLQPGAELVLRPGTSVKLSCKISGYTFSYSY--WMEHWVKQRPGQGLEWIGMIDPSDVYINYPKFKGGKA			
18H02	QIQLVQSGPELKKPGEAVKISCKSSGYTFITY--GMSWVKQAPGRALKWMGWINIYSGVPTIADDFKGRF			
22A02	QVQLQQPGAELVLRPGTSVKLSCKASGYTFITNY--WMEHWVKQRPGQGLEWIGMIDPSDSYINYPKFKGGKA			
24C05	EVQLVESGGGLVLPKGGSLKLSCAASGFTESDY--AMSWVRQTIPEKRRLEWVAITISDGGIYIYYPDENVKGRF			
<b>CDR3</b>				
04D01	TLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGLL-SGDYAMDYWGQGTISVTVSS	(SEQ ID NO: 2)		
09D03	IISKDTSKNQVELKIANVDIADIAIYYCARIG--ADALPFDYWGQGTITLVSS	(SEQ ID NO: 12)		
11G01	TLTADKSSSTAYMQVNSLTSEDSAVYYFCARG----YYYAMDYWGQGTISVTVSS	(SEQ ID NO: 22)		
12A07	TLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR-----NYSGDYWGQGTITLVSS	(SEQ ID NO: 31)		
18H02	AFSLESSASTAYLQINNLKNETIATYFCARGRDGYQVAFAYWGQGTITLVSA	(SEQ ID NO: 38)		
22A02	TLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR-----NYSGDYWGQGTITLVSS	(SEQ ID NO: 48)		
24C05	IISRDNAKNNLYLQMSHLKSEDIAMYYCAREWG--DYDGFYWGQGTITLVSS	(SEQ ID NO: 54)		



FIG. 3

Alineaciones de aminoácidos de CDR de cadena pesada

Anticuerpo	CDR1	CDR2	CDR3
04D01	SH--WLH (SEQ ID NO: 5)	VLDPSDFYSNVNQNFKG (SEQ ID NO: 6)	GLL-SGDYAMDY (SEQ ID NO: 7)
09D03	TFGLSVG (SEQ ID NO: 15)	HIWDDDD-KYYPALKS (SEQ ID NO: 16)	IG--ADALPFDY (SEQ ID NO: 17)
11G01	DH--IIH (SEQ ID NO: 25)	YIYPRDGYIKYNEKFKG (SEQ ID NO: 26)	G----YYYAMDY (SEQ ID NO: 27)
12A07	SY--WMH (SEQ ID NO: 34)	MIDPSDVYTYNPKFKG (SEQ ID NO: 35)	-----NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
18H02	TY--GMS (SEQ ID NO: 41)	WINTYSGVPTYADDFKG (SEQ ID NO: 42)	GRDGYQVAWFAY (SEQ ID NO: 43)
22A02	NY--WMH (SEQ ID NO: 51)	MIDPSDSYTYNPKFKG (SEQ ID NO: 52)	-----NYSGDY (SEQ ID NO: 36)
24C05	DY--AMS (SEQ ID NO: 57)	TISDGGTYIYYPDNVKG (SEQ ID NO: 58)	EWG--DYDGFY (SEQ ID NO: 59)

FIG. 4

Alineaciones de aminoácidos de región variable de cadena ligera (kappa) completa

Anticuerpo	CDR1	CDR2
04D01	(1) DVLMTQIPLSLPVS LGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEMYLQKPGQSPKSLIYKVSNRFS	GVPDRFSGS
09D03	(1) DIVLTIQTAPSPVPIGESVSISSRSSLKSLHSHNGNTIYMF LQRPQSPQLLIYRMSNLAS	GVPDRFSGS
11G01	(1) DVLMTQIPLSLPVS LGDQASISCRSSQSIVHSIGNTYLEMYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFS	GVPDRFSGS
12A07	(1) DVLMTQIPLSLPVS LGDQASISCRSSQSIVHSNGNTIYLEMYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFS	GVPDRFSGS
18H02	(1) ETTVTQSPASLSMAIGDKVTIRCIISIDIDDD----MNFQKQKPEPPKLLISEGNILRPF	GVPDRFSGS
22A02	(1) DVLMTQIPLSLPVS LGDQASISCRSSQSIVHSNGNTIYLEMYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFS	GVPDRFSGS
24C05	(1) DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISG----YLSWLNQKPDGIIKRLLIYAAASILDSE	GVPKRFSGS
<b>CDR3</b>		
04D01	(71) GSGIDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQGSYVPWT	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 4)
09D03	(71) GSGTAFILRISRVEAEDVGVIYCMQHLEYPFT	FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 14)
11G01	(71) GSGIDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQGSHPVFT	FGSGTKLEIK (SEQ ID NO: 24)
12A07	(71) GSGIDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQGSYVPWT	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 33)
18H02	(66) GYGTDFIFTIENMLSEADVAYYCLQSDNLPYT	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 40)
22A02	(71) GSGIDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQGSYVPWT	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 50)
24C05	(66) RSGSDYSLTIGSESEDLADYIYCLQYDSYPT	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 56)

FIG. 5

Alineaciones de aminoácidos de CDR de cadena ligera (kappa)

Anticuerpo	CDR1	CDR2	CDR3
04D01	RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
09D03	RSSKSLHSHNGNTLY (SEQ ID NO: 18)	RMSNLAS (SEQ ID NO: 19)	MQHLEYPFT (SEQ ID NO: 20)
11G01	RSSQSIVHSIGNTYLE (SEQ ID NO: 28)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 29)
12A07	RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
18H02	ITSTIDIDD-----MN (SEQ ID NO: 44)	EGNTLRP (SEQ ID NO: 45)	LQSDNLPYT (SEQ ID NO: 46)
22A02	RSSQSIVHSNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)	FQGSYVPWT (SEQ ID NO: 10)
24C05	RASQEISG-----YLS (SEQ ID NO: 60)	AASTLDS (SEQ ID NO: 61)	LQYDSYPYT (SEQ ID NO: 62)

FIG. 6A

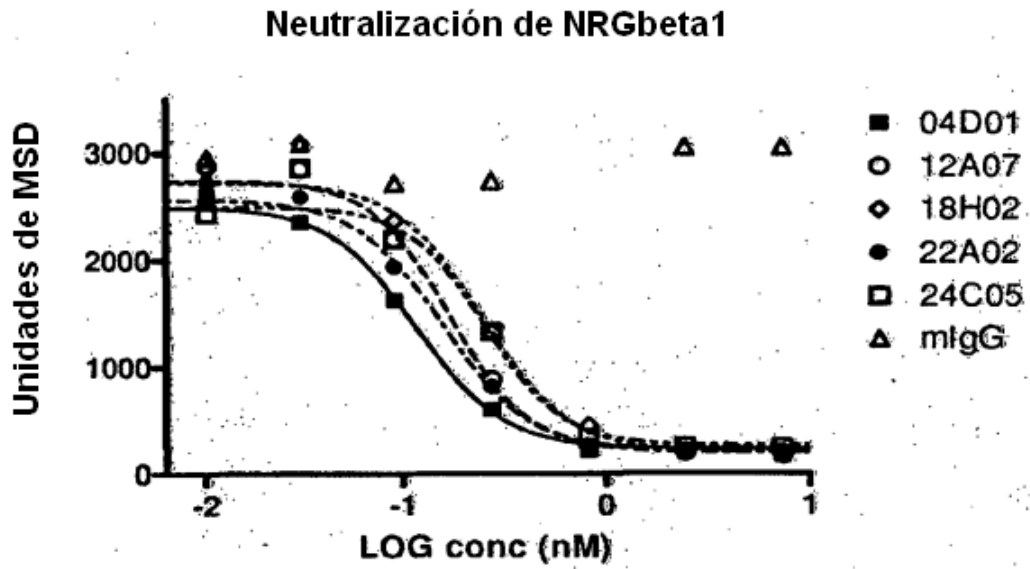


FIG. 6B

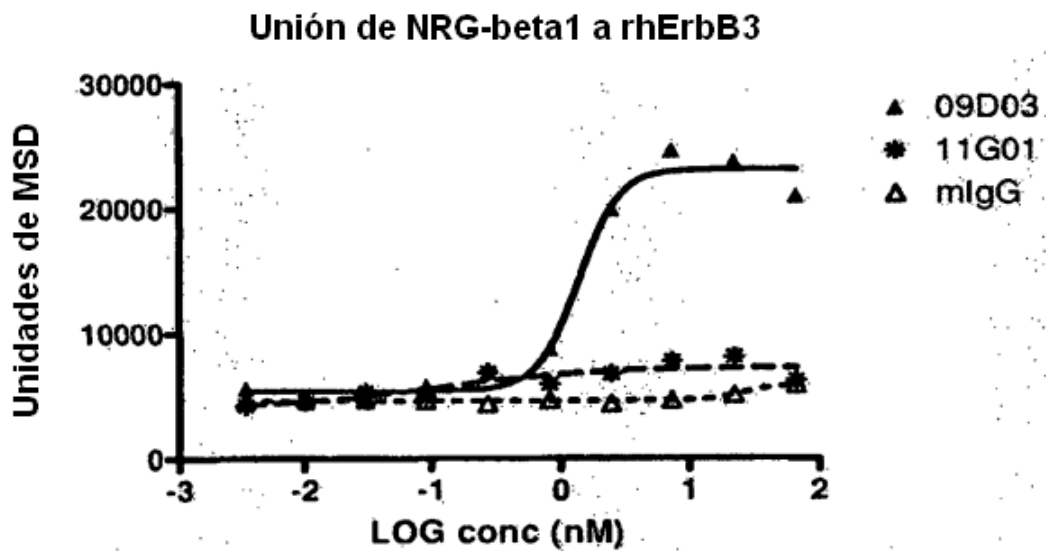
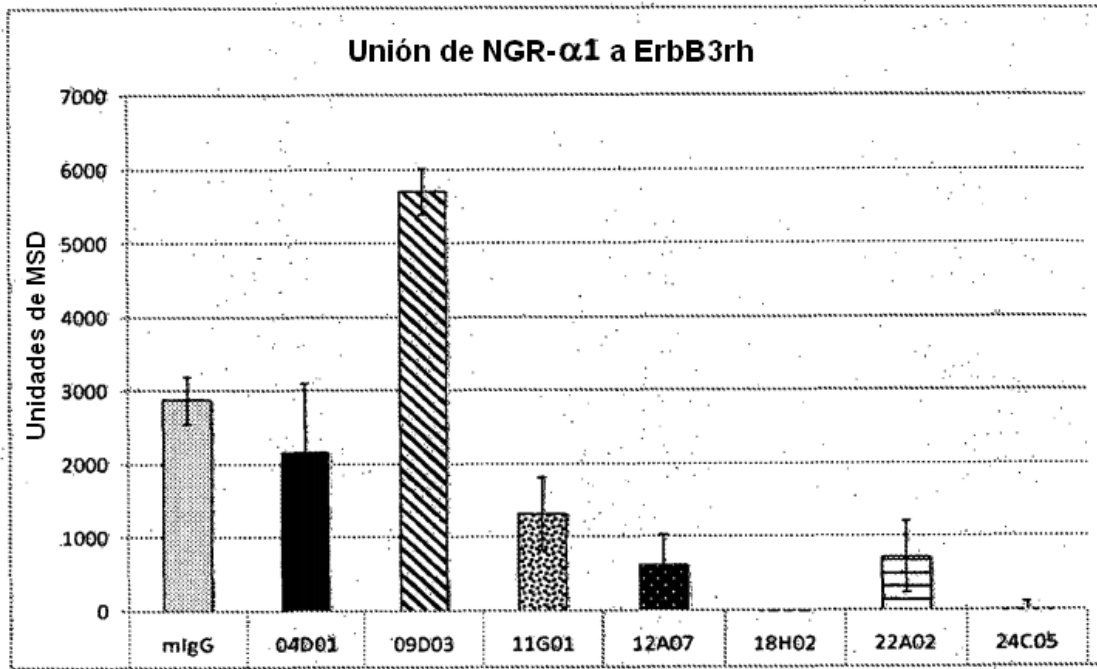


FIG. 7



**FIG. 8**

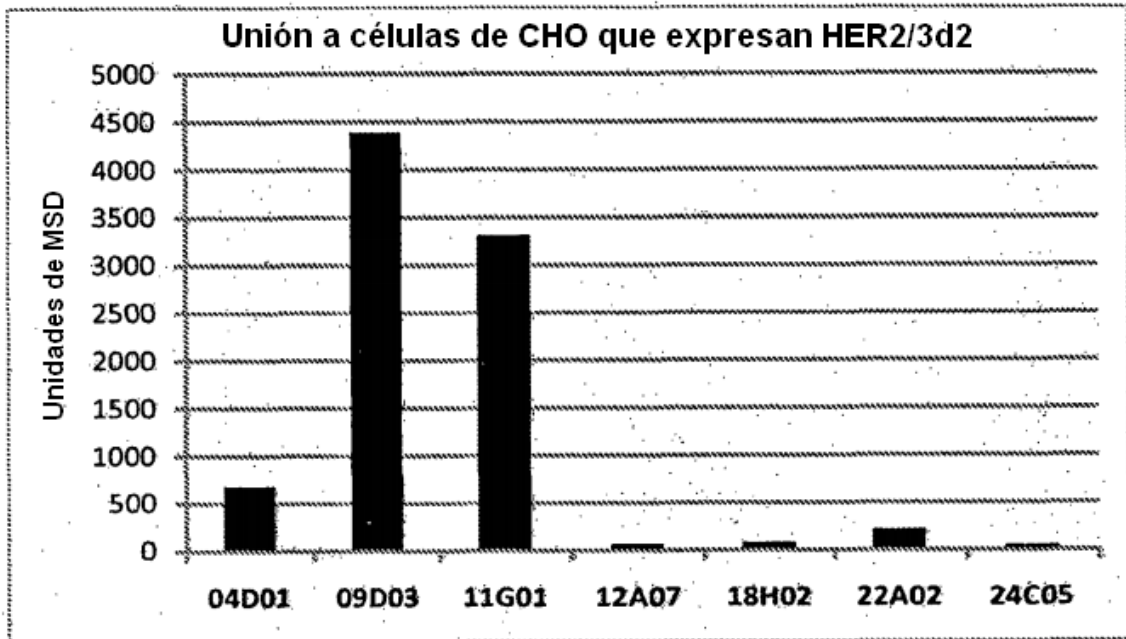


FIG. 9

Crecimiento dep. de NRG de BaF/3-Her2/ErbB3

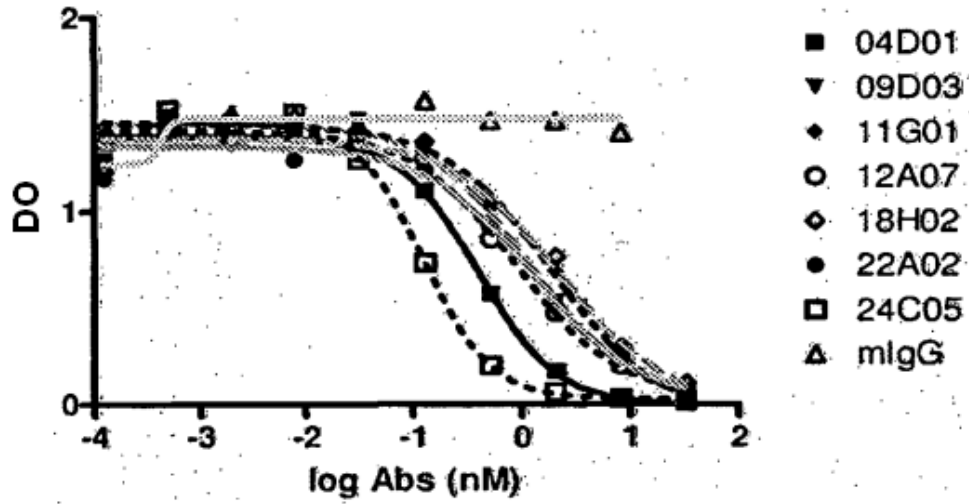


FIG. 10

Crecimiento de MCF7 dependiente de NGR

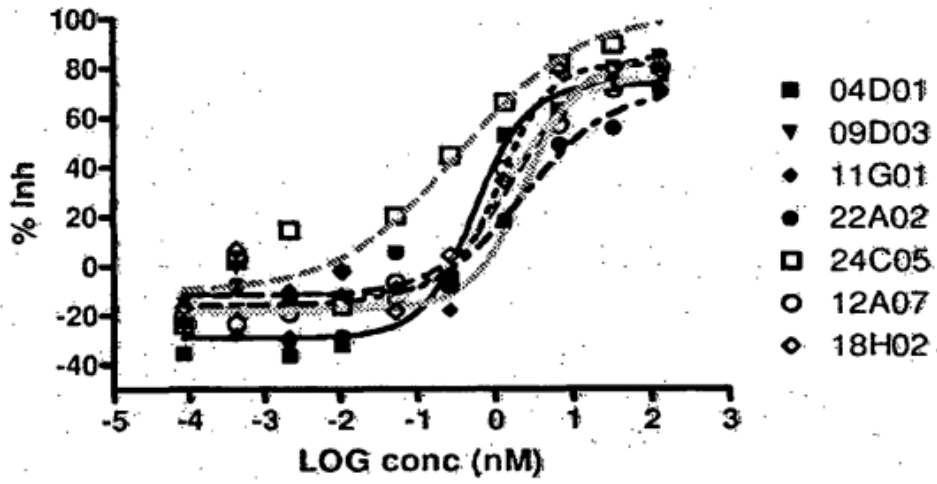




FIG. 11

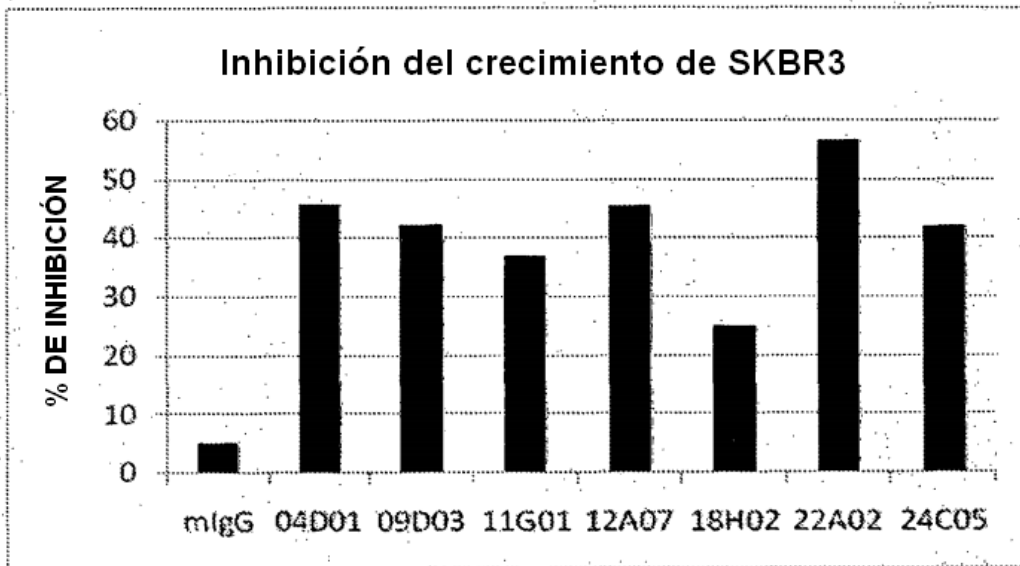


FIG. 12

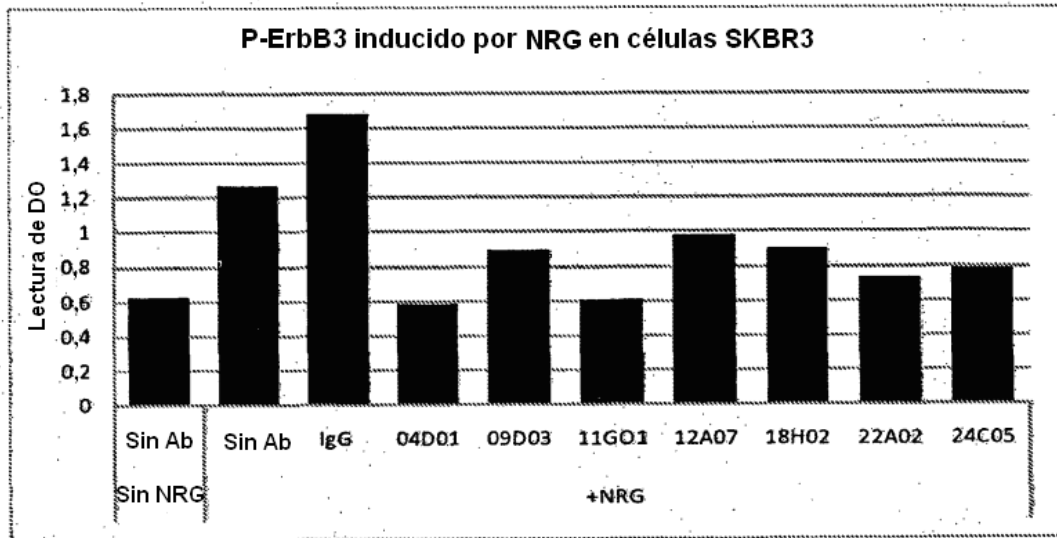


FIG. 13A

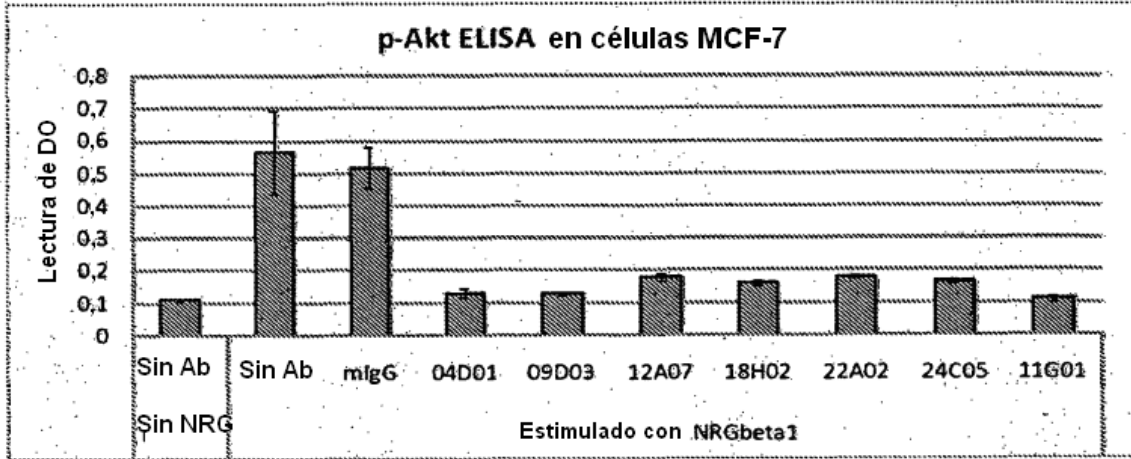


FIG. 13B

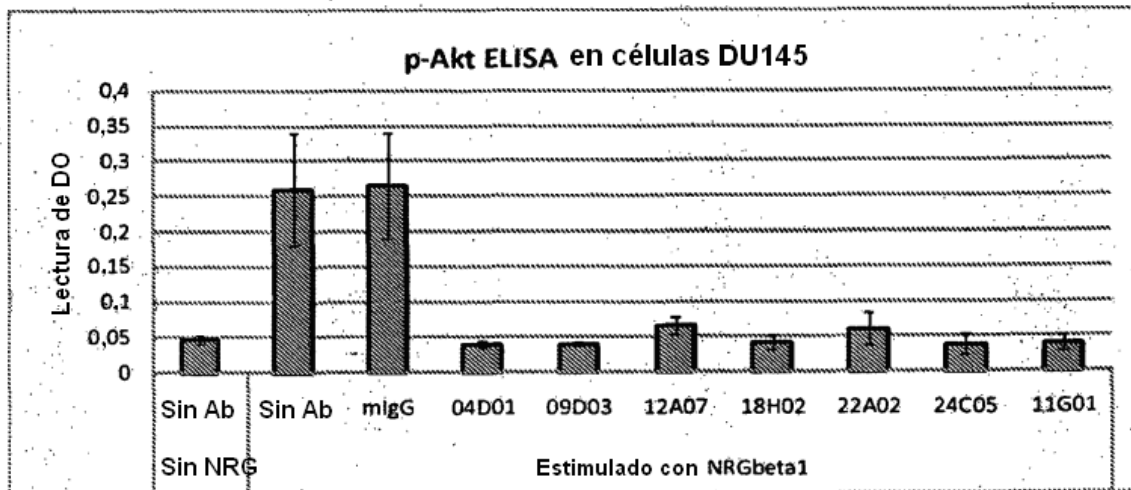


FIG. 14

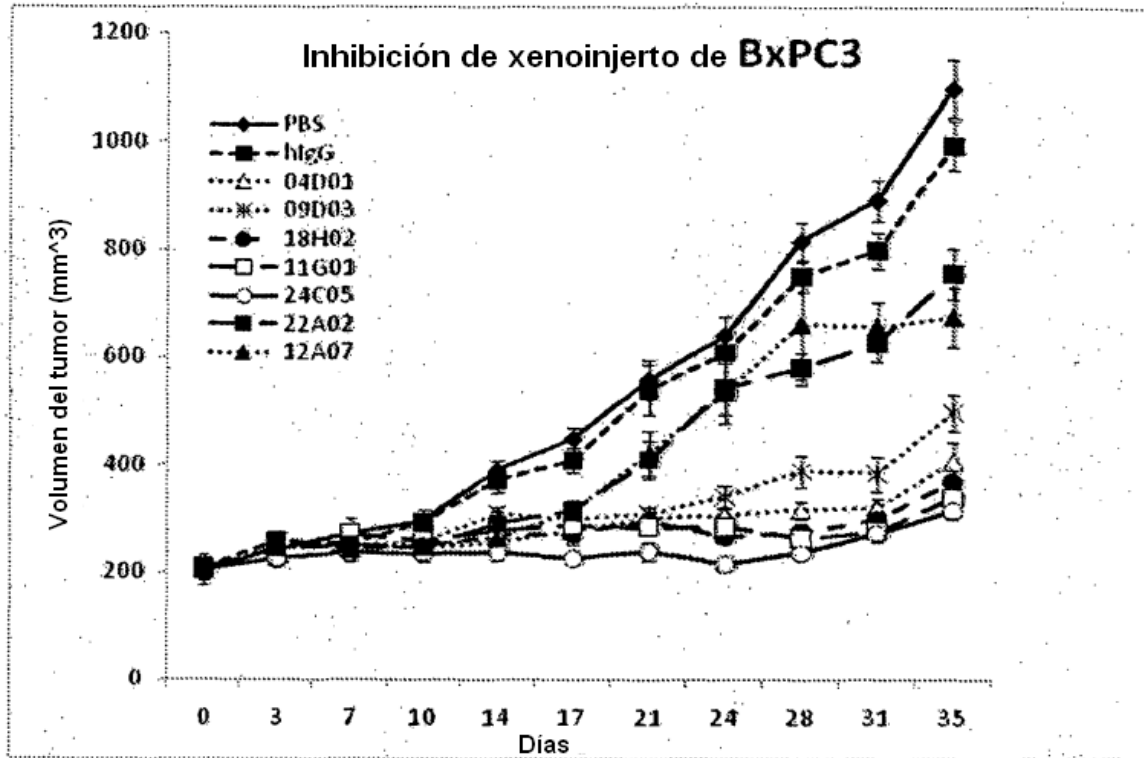


FIG. 15

Alineaciones de aminoácidos de región variable de cadena pesada humanizada completa

Cadena pesada	CDR1	CDR2
24C05	(1) EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFS	(1) DYAMSWRQIPEKRLLEWVAHISDGGITYIYPDNNVKGGRFTI
Sh24C05 Hv3-7	(1) EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	(1) DYAMSWRQAPGKGLEWVAHISDGGITYIYPDNNVKGGRFTI
Sh24C05 Hv3-11	(1) QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	(1) DYAMSWIRQAPGKGLEWVSHISDGGITYIYPDNNVKGGRFTI
Sh24C05 Hv3-11 N62S	(1) QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	(1) DYAMSWIRQAPGKGLEWVSHISDGGITYIYPDSVKGRFTI
Sh24C05 Hv3-21	(1) EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	(1) DYAMSWRQAPGKGLEWVSHISDGGITYIYPDNNVKGGRFTI
Sh24C05 Hv3-23	(1) EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	(1) DYAMSWRQAPGKGLEWVSHISDGGITYIYPDNNVKGGRFTI
Sh24C05 Hv3-30	(1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS	(1) DYAMSWRQAPGKGLEWVAHISDGGITYIYPDNNVKGGRFTI
Hu24C05 HVA	(1) EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	(1) DYAMSWRQAPGKGLEWVAHISDGGITYIYPDNNVKGGRFTI
24C05	(71) SRD <del>NAK</del> NLYLQMSHLKSEDIAMYYCAREMGDYDGFDMGQGITLLIVSS	(SEQ ID NO: 54)
Sh24C05 Hv3-7	(71) SRD <del>NAK</del> NSLYLQMNLSLRAEDTAVYYCAREMGDYDGFDMGQGITLVIVSS	(SEQ ID NO: 150)
Sh24C05 Hv3-11	(71) SRD <del>NAK</del> NSLYLQMNLSLRAEDTAVYYCAREMGDYDGFDMGQGITLVIVSS	(SEQ ID NO: 152)
Sh24C05 Hv3-11 N62S	(71) SRD <del>NAK</del> NSLYLQMNLSLRAEDTAVYYCAREMGDYDGFDMGQGITLVIVSS	(SEQ ID NO: 154)
Sh24C05 Hv3-21	(71) SRD <del>NAK</del> NSLYLQMNLSLRAEDTAVYYCAREMGDYDGFDMGQGITLVIVSS	(SEQ ID NO: 156)
Sh24C05 Hv3-23	(71) SRD <del>NSK</del> NLYLQMNLSLRAEDTAVYYCAREMGDYDGFDMGQGITLVIVSS	(SEQ ID NO: 158)
Sh24C05 Hv3-30	(71) SRD <del>NSK</del> NLYLQMSLSLRAEDTAVYYCAREMGDYDGFDMGQGITLVIVSS	(SEQ ID NO: 160)
Hu24C05 HVA	(71) SRD <del>NAK</del> NSLYLQMNLSLRAEDTAVYYCAREMGDYDGFDMGQGITLVIVSS	(SEQ ID NO: 162)

FIG. 16

Alineaciones de aminoácidos de región variable de cadena ligera ( $\kappa$ ) humanizada completa

Cadena ligera	CDR1	CDR2
24C05	(1) DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCSRASQEIISGYLS	(1) LQQKPDGTIKRLIYAASTLDS
Sh24C05 Kv1-9	(1) DIQLTQSPFSLASVGDVRVTITCRASQEIISGYLS	(1) YQQKPGKAPKLLIYAASTLDS
Sh24C05 Kv1-16	(1) DIQMTQSPSSLSASVGDVRVTITCRASQEIISGYLS	(1) YQQKPGKAPKSLIYAASTLDS
Sh24C05 Kv1-17	(1) DIQMTQSPSSLSASVGDVRVTITCRASQEIISGYLS	(1) YQQKPGKAPKRLIYAASTLDS
Sh24C05 Kv1-33	(1) DIQMTQSPSSLSASVGDVRVTITCRASQEIISGYLS	(1) YQQKPGKAPKLLIYAASTLDS
Sh24C05 Kv1-39	(1) DIQMTQSPSSLSASVGDVRVTITCRASQEIISGYLS	(1) YQQKPGKAPKLLIYAASTLDS
Hu24C05 Kva	(1) DIQMTQSPSSLSASVGDVRVTITCRASQEIISGYLS	(1) LQQKPGGAIKRLIYAASTLDS
<b>CDR3</b>		
24C05	(71) YSLTIGSLESEDLADYYC	(71) LQYDSYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 56)
Sh24C05 Kv1-9	(71) FTLTISSLOPEDFATYYC	(71) LQYDSYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 164)
Sh24C05 Kv1-16	(71) FTLTISSLOPEDFATYYC	(71) LQYDSYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 166)
Sh24C05 Kv1-17	(71) FTLTISSLOPEDFATYYC	(71) LQYDSYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 168)
Sh24C05 Kv1-33	(71) FTLTISSLOPEDFATYYC	(71) LQYDSYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 170)
Sh24C05 Kv1-39	(71) FTLTISSLOPEDFATYYC	(71) LQYDSYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 172)
Hu24C05 Kva	(71) YTLTISSLOPEDFATYYC	(71) LQYDSYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 174)

FIG. 17

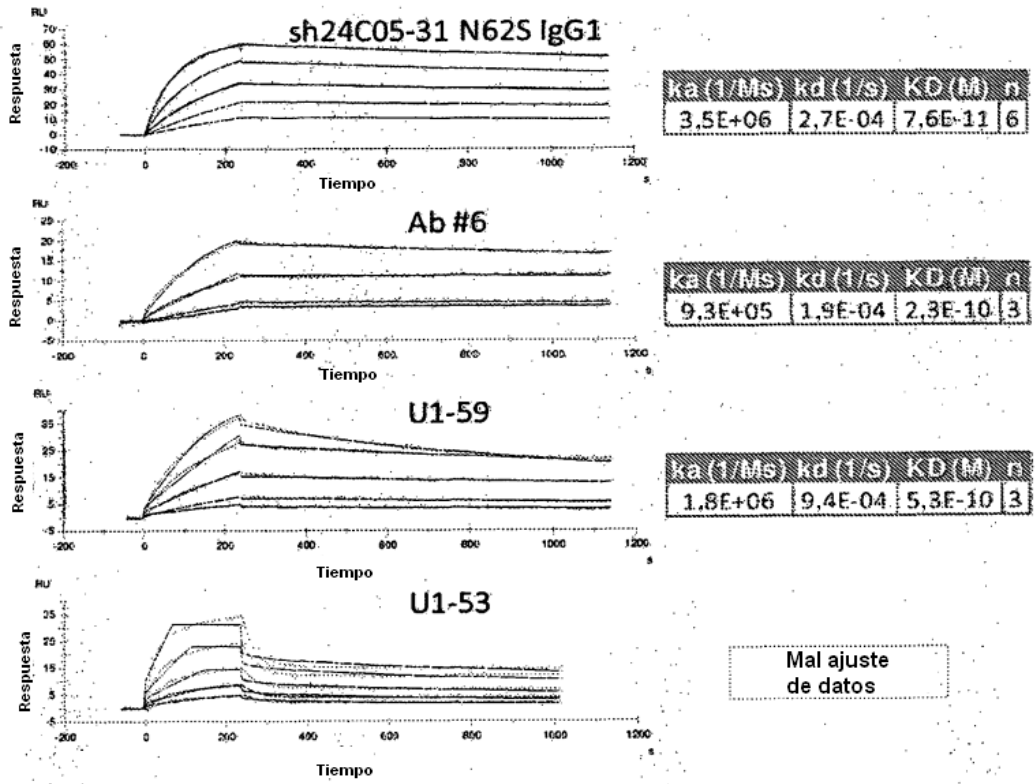


FIG. 18A

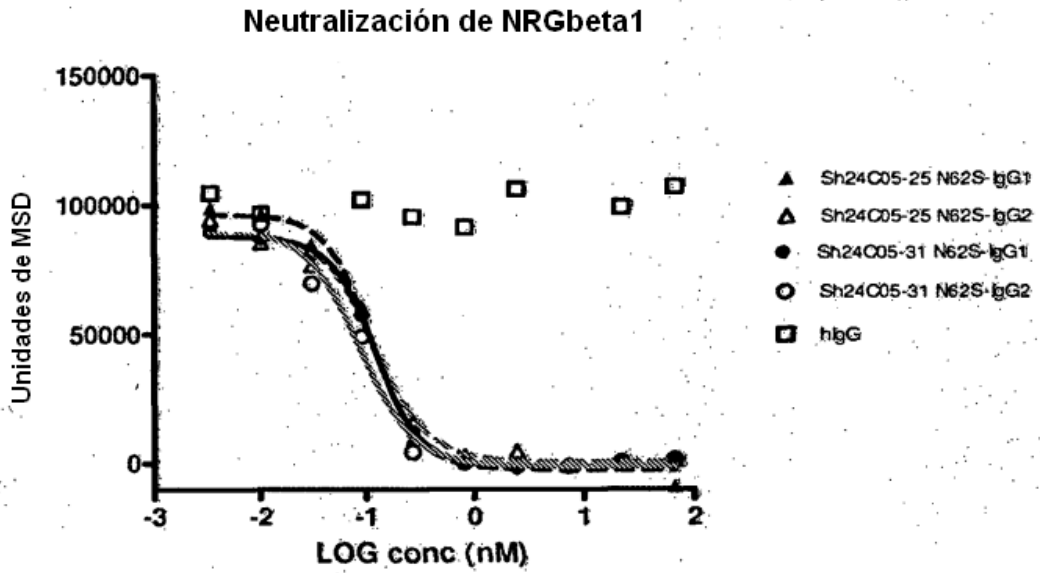


FIG. 18B

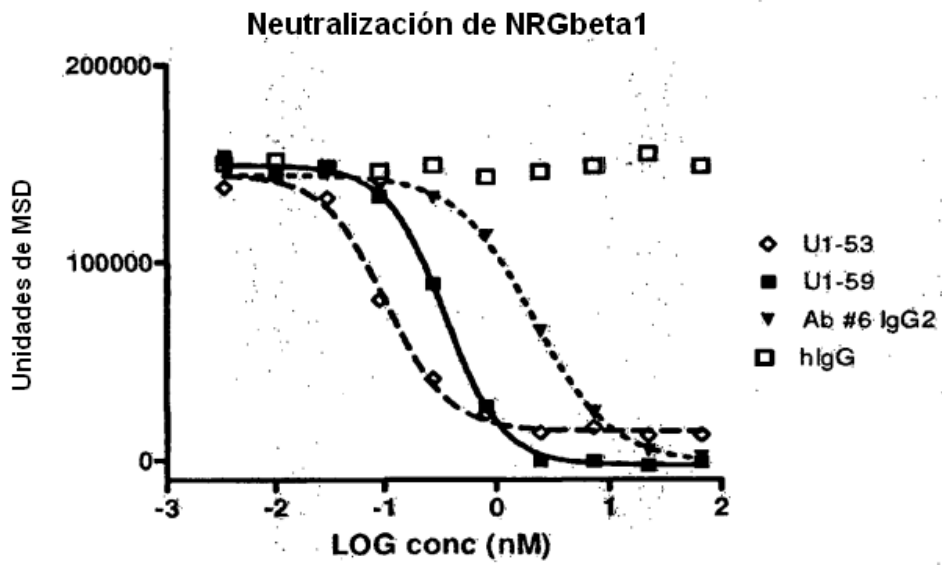




FIG. 19A

Crecimiento dep. de NRG de células Her2/ErbB3 Baf

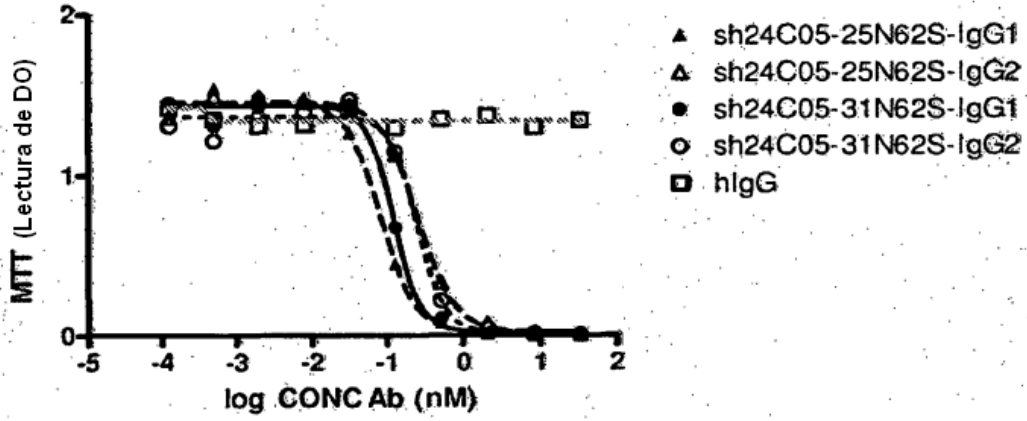


FIG. 19B

Proliferación ind. de MTT\_NRG1 de células Her2/ErbB3 BaF/3

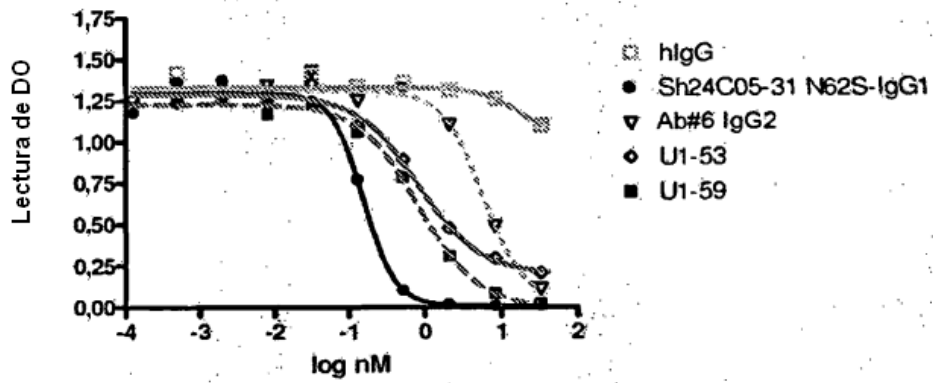


FIG. 20

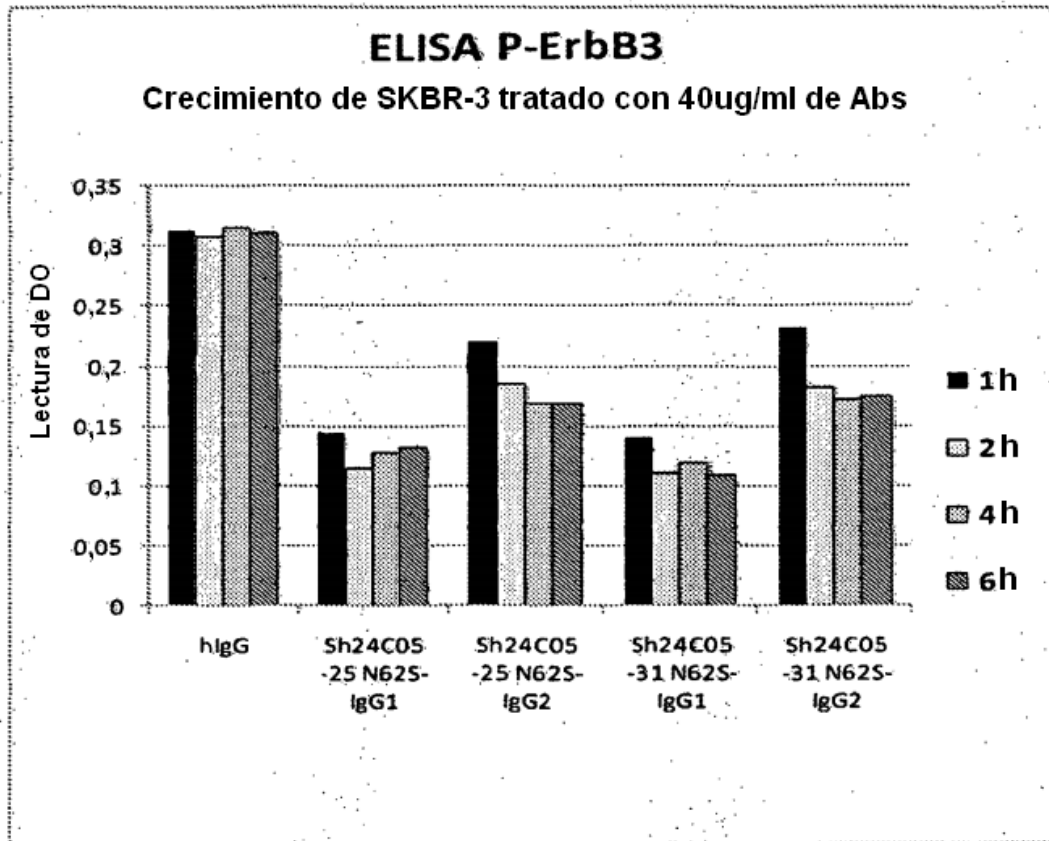


FIG. 21

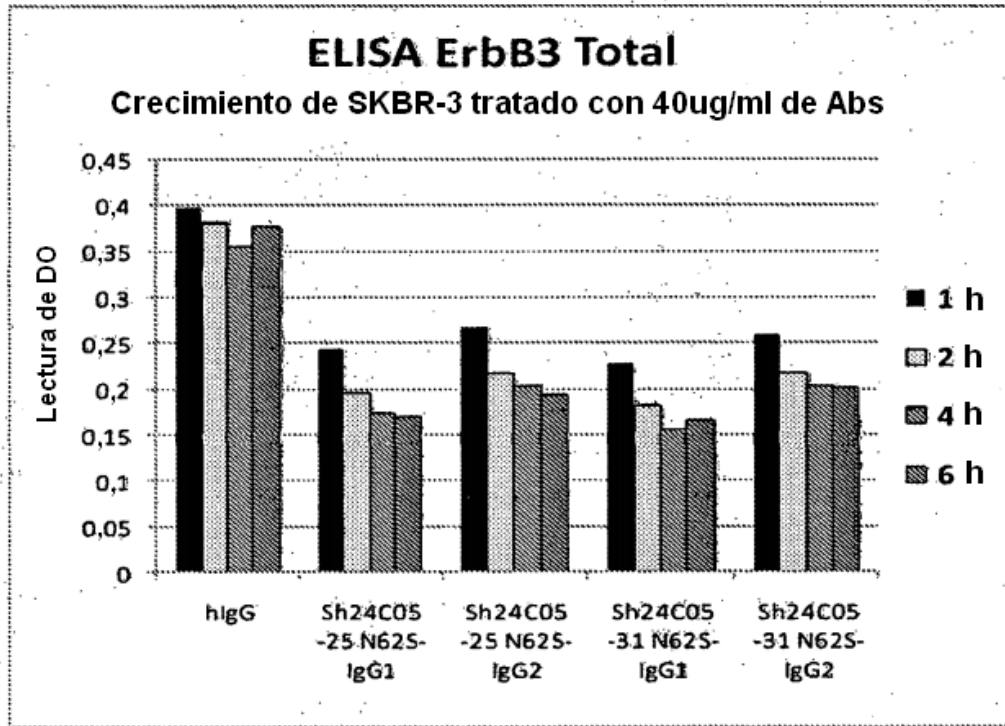


FIG. 22

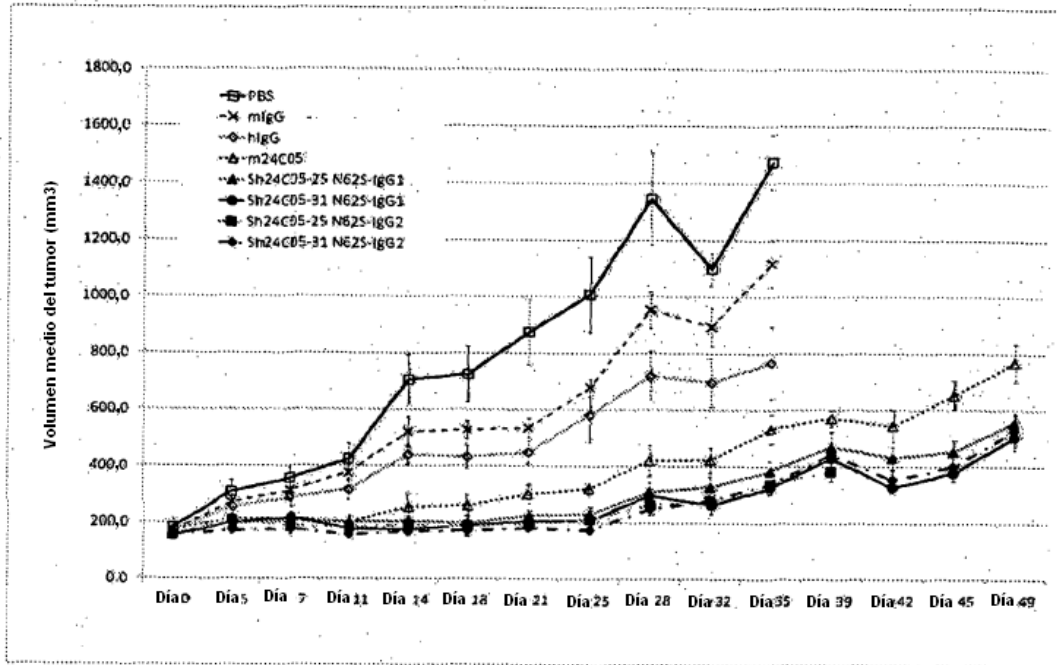


FIG. 23A

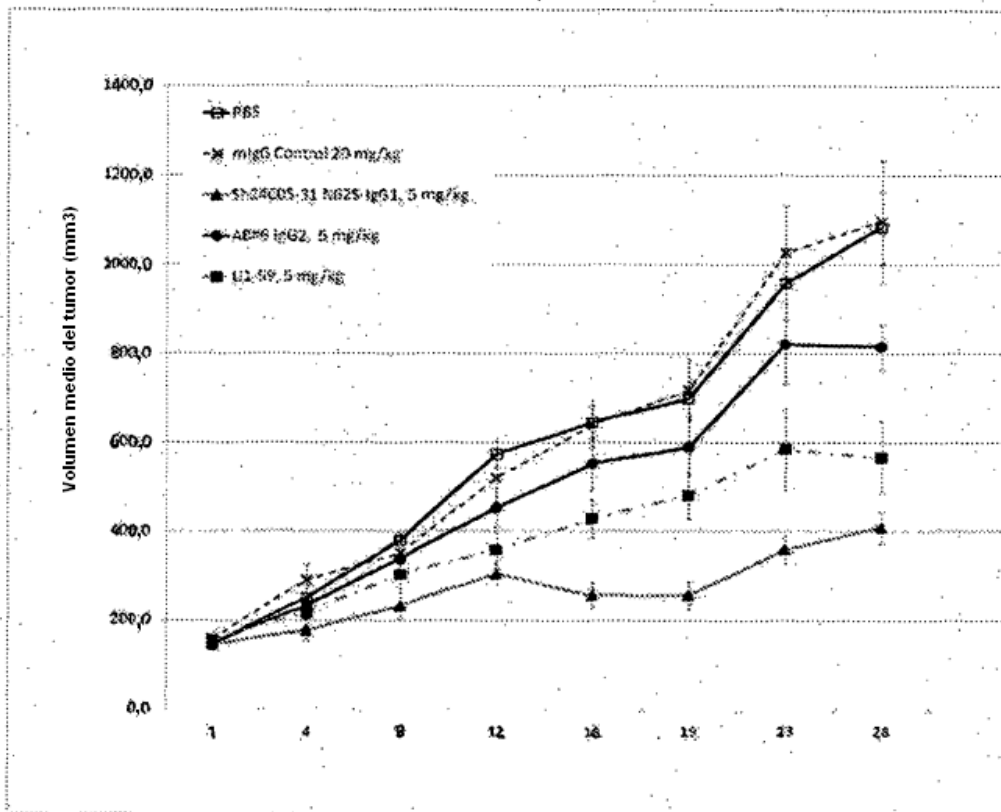


FIG. 23B

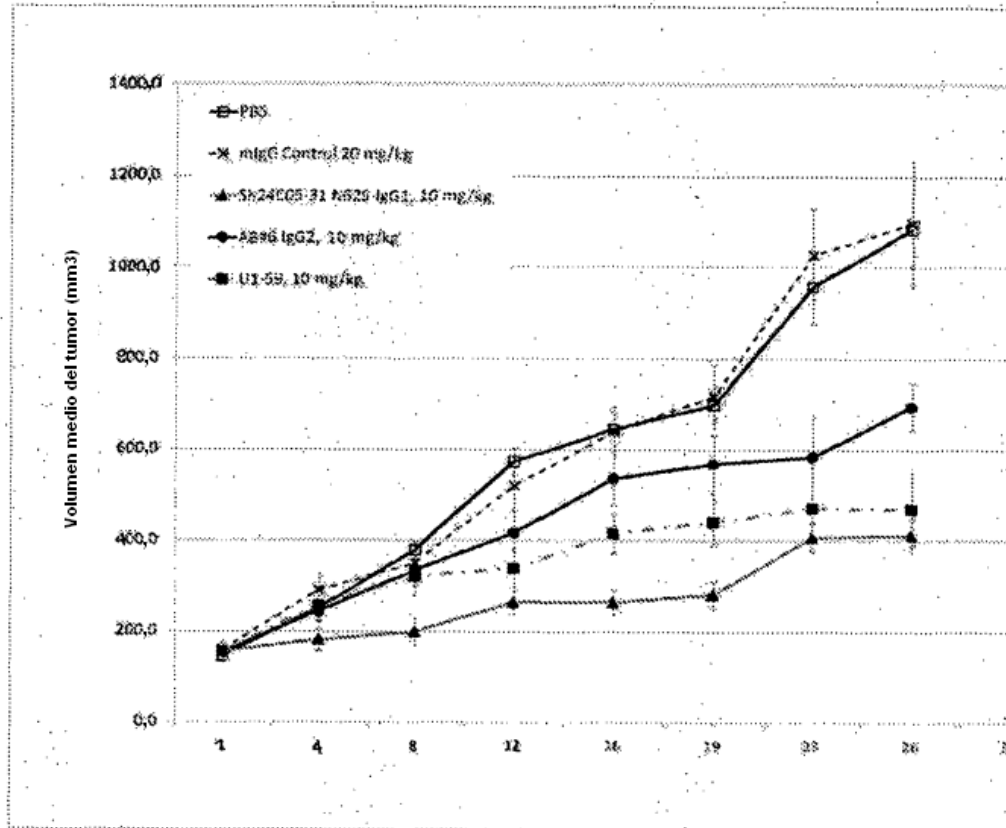


FIG. 23C

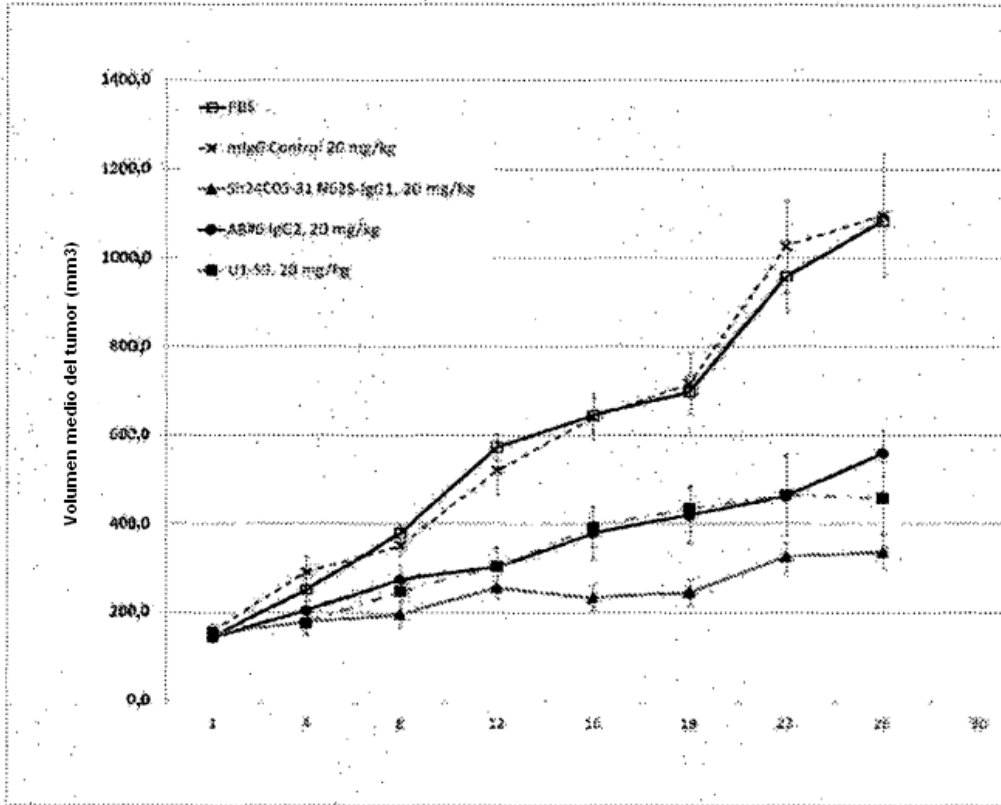


FIG. 24

