

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 893**

51 Int. Cl.:

C07K 16/32

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2010** **PCT/US2010/060533**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2011** **WO11084496**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010** **E 10791036 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016** **EP 2513148**

54 Título: **Anticuerpos anti HER2 y sus usos**

30 Prioridad:

16.12.2009 US 287155 P

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

23.12.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HARDING, FIONA A.;
AKAMATSU, YOSHIKO;
DUBRIDGE, ROBERT B. y
POWERS, DAVID B.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 594 893 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 HER2 y sus usos

5 3. Campo de la invención

La presente invención se refiere a anticuerpos anti HER2, a composiciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos anti HER2, y a usos farmacéuticos de dichos anticuerpos.

10 4. Antecedentes

La terapia con anticuerpos monoclonales ha proporcionado una oportunidad para dirigirse a tumores y destruirlos, utilizando anticuerpos modificados por ingeniería genética contra antígenos específicos de tumores. En general, la terapia con anticuerpos monoclonales estimula el sistema inmunitario de un paciente para atacar a las células tumorales malignas o impedir el crecimiento tumoral bloqueando o inhibiendo a receptores celulares específicos. Los anticuerpos monoclonales que se utilizan en carcinoterapia generalmente se dirigen a antígenos específicos de tumores en las moléculas de la superficie celular. Las moléculas de la superficie celular representativas que son diana en estudios clínicos incluyen las que se originan a partir de diversos linfomas/leucemias (tales como linfomas/leucemias de linfocitos T y/o linfocitos B) y tumores sólidos (tales como tumores epiteliales de mama, colon y pulmón).

En el tratamiento del cáncer de mama se han descrito resultados prometedores con anticuerpos monoclonales humanizados, particularmente en tratamientos que se dirigen al receptor HER2 (neu/ErbB2).

HER2 es una tirosina quinasa receptora unida en la superficie transmembrana y está normalmente implicada en las rutas de transducción de señales que conducen al crecimiento y a la diferenciación celular. HER2, también conocido como receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico, pertenece a una familia de receptores de factores de crecimiento epidérmico (EGFR, acrónimo del inglés *epidermal growth factor receptors*) que incluye HER1 (ErbB 1), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4) (Hudis, 2007, N Engl J Med 357(1): 39-51). Normalmente, los receptores ErbB dimerizan al unirse al ligando. Aunque HER2 no tiene ligandos conocidos, es el compañero de dimerización preferencial de otros miembros de la familia de ErbB. (Hudis, 2007, N Engl J Med 357(1): 39-51). La sobreexpresión de HER2 produce la inducción de angiogénesis, un componente del crecimiento del cáncer, y la evocación de una respuesta de linfocitos T antitumoral (Ménard et al, 2003, Oncogene 22: 6570-6578). HER2 se sobreexpresa aproximadamente en una cuarta parte de los pacientes con cáncer de mama (Bange et al, 2001, Nature Medicine 7: 548- 552).

El desarrollo de una terapia con anticuerpos monoclonales, basada en el descubrimiento del papel de HER2 en el cáncer de mama, implicó primero el desarrollo de un anticuerpo basado en murinos. Los investigadores descubrieron que el anticuerpo monoclonal murino 4D5 tenía una eficacia significativa y dependiente de la dosis específicamente por células cancerosas que sobreexpresaban HER2, mientras que no tenían ningún efecto sobre las células que expresaban niveles fisiológicos de HER2. Sin embargo, los anticuerpos murinos suscitan una respuesta inmunogénica en pacientes humanos. Los anticuerpos monoclonales murinos pueden humanizarse (reduciendo de este modo la respuesta inmunitaria inducida por murinos) mediante la identificación de un conjunto mínimo de restos de aminoácidos en las regiones determinantes de la complementariedad (CDR, acrónimo del inglés *complementarity determining regions*) del anticuerpo murino, que es necesario para la especificidad antigénica y afinidad de unión antigénica y sustitución de estas regiones en las CDR de una región marco conservada de IgG humana consenso. Las regiones marco conservadas son las regiones que no son CDR en las cadenas variables del anticuerpo. Por consiguiente, el anticuerpo monoclonal murino (4D5) se humanizó produciendo un anticuerpo monoclonal humanizado, recombinante, dirigido contra HER2. Este fármaco se conoce en el comercio como Herceptin® (trastuzumab), que obtuvo su aprobación comercial por la FDA a finales de 1998.

Se sabe que Herceptin® se une con alta afinidad al dominio extracelular de la proteína HER2, inhibiendo de este modo la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan HER2. Herceptin® también es un mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) que se ha mostrado que ejerce preferentemente sobre células cancerosas que sobreexpresan HER2 en comparación con células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

Herceptin® puede suscitar una respuesta inmunitaria cuando se administra a seres humanos. Dicha respuesta inmunitaria puede producir una eliminación, mediada por el complejo inmunitario, de los anticuerpos o fragmentos, de la circulación, y hacer que la administración repetida sea inadecuado para la terapia, reduciendo de este modo el beneficio terapéutico para el paciente y limitando la readministración del anticuerpo. Adicionalmente, Herceptin® puede estar contraindicado en pacientes con cardiopatía preexistente. Herceptin® se ha asociado con disfunción cardíaca en el 2-7 % de los casos (Borghesi et al., 2006, Immunol Res 36(1-3): 27-32). Además, aunque hasta el 70 % de los cánceres de mama positivos a HER2 demuestran una respuesta a terapias basadas en Herceptin®, al cabo de un año de la respuesta inicial surge una resistencia casi de un modo inevitable. Finalmente, otros problemas

con anticuerpos monoclonales específicos de tumor o selectivos de tumor, tales como Herceptin®, como agentes terapéuticos, incluyen variación antigénica del tumor, destrucción ineficaz de las células después de la unión del anticuerpo monoclonal, penetración ineficaz del anticuerpo en la masa tumoral, y antígenos diana solubles que absorben el anticuerpo.

5 Por consiguiente, existe una necesidad de proporcionar anticuerpos monoclonales mejorados que interfieran con el receptor HER2 para superar uno o más de estos problemas, por ejemplo, generando variantes con mayor afinidad que la de Herceptin® que puedan administrarse a dosificaciones reducidas, o variantes con inmunogenicidad reducida y otros efectos secundarios en comparación con Herceptin®. Adicionalmente, hay una necesidad de
10 proporcionar variantes con expresión aumentada en hospedadores heterólogos, con solubilidad aumentada, con heterogeneidad disminuida debida a la glucosilación y/o con estabilidad aumentada, por ejemplo, con respecto a la oxidación, desamidación y/o ciclación de aminoácidos.

15 Las menciones o identificación de cualquier referencia en la Sección 4 o en cualquier otra sección de esta solicitud no deberá considerarse como una admisión de que dicha referencia está disponible como técnica anterior a la presente divulgación.

Bostrom et al. (Science, vol. 323, n.º 5921, 2009) divulgan variantes de herceptin que interaccionan con HER2 y VEGF en el sitio de unión con el antígeno.

20 Li et al (J Biol Chem, vol. 285, n.º 6, 2009) divulgan la evolución de la interfaz proteína-proteína que actúa de una manera similar contra la maduración por afinidad de los anticuerpos.

25 El documento WO 03/074679 divulga el uso de métodos de exploración informáticos para optimizar las propiedades físico-químicas de los anticuerpos.

El documento WO 92/22653 divulga inmunoglobulinas variantes junto con métodos para su preparación y uso. El documento WO 2005/09295 divulga variantes de anticuerpo fuera de la región Fc que alteran la afinidad de unión con uno o más ligandos efectores, un método para su generación, y su aplicación terapéutica.

30 El documento WO 03/0688 01 divulga variantes de anticuerpo con velocidades más rápidas de asociación antigénica.

35 El documento WO 03/087131 divulga nuevas variantes de anticuerpo, que tienen sustituciones en posiciones dentro de los dominios variables de las cadenas pesada y ligera.

5. Sumario

40 La presente divulgación se refiere a anticuerpos anti HER2 mejorados que están relacionados en secuencia con el anticuerpo anti HER2 trastuzumab. En determinados aspectos, la presente divulgación se refiere a variantes de trastuzumab o a fragmentos de unión de trastuzumab, que son menos inmunogénicos que, y/o que tienen mejoras en cuanto a la afinidad de unión, con respecto a trastuzumab. Trastuzumab es una versión humanizada del anticuerpo producida por el hibridoma 4D5.

45 La presente invención proporciona un anticuerpo anti HER2 o un fragmento de un anticuerpo que se une a anti HER2 que comprende una VH y una VL que tiene una o más sustituciones de aminoácidos o combinaciones de sustituciones de aminoácidos en comparación con un anticuerpo que tiene una VH que comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a las posiciones 1 a 117 de SEQ ID NO: 1 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que corresponde a las posiciones 1 a 103 de SEQ ID NO: 2, en el que dichas una o más
50 sustituciones de aminoácidos o combinaciones de sustituciones de aminoácidos se seleccionan de:

- (i) en comparación con una VH de SEQ ID NO: 1, la sustitución R83K, en la tercera región marco conservada de la cadena de VH (FR-H3);
- (ii) en comparación con una VL de SEC ID NO: 2, las sustituciones D28L y A34D en la primera CDR de la
55 cadena de VL (CDR-L1),
- (iii) en comparación con una VL de SEC ID NO: 2, la sustitución A34D en la primera CDR de la cadena de VL (CDR-L1);
- (iv) en comparación con una VL de SEC ID NO: 2, la sustitución A34V en la primera CDR de la cadena de VL (CDR-L1);
- 60 (v) en comparación con una VL de SEC ID NO: 2, las sustituciones Q27S y A34D en la primera CDR de la cadena de VL (CDR-L1);
- (vi) en comparación con una VL de SEC ID NO: 2, las sustituciones Q27L y A34V en la primera CDR de la cadena de VL (CDR-L1);
- (vii) en comparación con una VL de SEC ID NO: 2, las sustituciones Q27F y A34D en la primera CDR de la
65 cadena de VL (CDR-L1);
- (viii) en comparación con una VL de SEC ID NO: 2, las sustituciones D28N y A34D en la primera CDR de la

cadena de VL (CDR-L1).

La presente divulgación proporciona anticuerpos anti HER2 que tienen CDR de cadena pesada y ligera que tienen al menos una sustitución de aminoácido en comparación con las CDR de cadena pesada y/o ligera de trastuzumab. La presente divulgación también proporciona anticuerpos anti HER2 que tienen al menos una sustitución de aminoácido en comparación con las regiones marco conservadas de cadena pesada y/o ligera de trastuzumab.

Por consiguiente, la presente divulgación proporciona anticuerpos anti HER2 que tienen: (1) las CDR de cadena ligera con al menos una sustitución de aminoácido en comparación con las CDR de cadena ligera de trastuzumab; y/o (2) las CDR de cadena pesada con al menos una sustitución de aminoácido en comparación con las CDR de cadena pesada de trastuzumab; (3) regiones marco conservadas de cadena ligera con al menos una sustitución de aminoácido en comparación con las regiones marco conservadas de trastuzumab; y/o (4) regiones marco conservadas de cadena pesada con al menos una sustitución de aminoácido en comparación con las regiones marco conservadas de trastuzumab.

Trastuzumab comprende una cadena pesada que tiene una secuencia correspondiente a la SEQ ID NO: 1 y una cadena ligera que tiene una secuencia correspondiente a la SEQ ID NO: 2, y tiene tres CDR de cadena pesada, denominadas en el presente documento (en orden amino a carboxilo terminal) CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, y tres CDR de cadena ligera denominadas en el presente documento (en orden amino a carboxilo terminal) CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3. Las secuencias de las CDR de trastuzumab se muestran en las Figuras 1A y 1B, y su numeración se expone en la Tabla 1 (para las CDR de cadena pesada) y en la Tabla 2 (para las CDR de cadena ligera).

Aunque la divulgación se refiere a anticuerpos o a fragmentos de anticuerpos con inmunogenicidad reducida y/o afinidad mejorada con respecto a trastuzumab, pretende incluir anticuerpos anti HER2 o fragmentos que se unen a anti HER2 con inmunogenicidad reducida y/o afinidad mejorada en comparación con (i) trastuzumab; (ii) un anticuerpo que comprende las regiones VH y VL de SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2, respectivamente; o (iii) un anticuerpo que tiene una VH que comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a las posiciones 1 a 117 de SEQ ID NO: 1 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a las posiciones 1 a 103 de SEQ ID NO: 2.

Como se ha indicado anteriormente, la presente divulgación proporciona variantes de trastuzumab o fragmentos que se unen a trastuzumab que son menos inmunogénicos que trastuzumab. Por motivos de conveniencia, dichas variantes a veces reciben el nombre de variantes "desinmunizadas".

Las variantes desinmunizadas de trastuzumab tienen una o más sustituciones en las regiones marco conservadas y/o en las CDR. Posiciones ejemplares donde pueden realizarse una o más sustituciones que producen una variante de trastuzumab con inmunogenicidad reducida en comparación con trastuzumab, incluyen las posiciones R83 y W95 de la cadena pesada y las posiciones Q27, D28 y A43 de la cadena ligera.

Sustituciones ejemplares que pueden realizarse en las posiciones anteriores que producen variantes desinmunizadas de trastuzumab incluyen una o más de las siguientes sustituciones de la cadena pesada: R83K o W95F. Sustituciones ejemplares en la cadena ligera que producen variantes desinmunizadas de trastuzumab incluyen una o más de las siguientes sustituciones: Q27S, Q27L, Q27F, D28L, D28N, A34D, y A34V. También pueden realizarse combinaciones de una o más sustituciones de cadena VL desinmunizantes y una o más sustituciones de cadena VH desinmunizantes, incluyendo, por ejemplo, las siguientes combinaciones VL: D28N + A34D, Q27S + A34D, Q27L + A34V, D28L + A34D o Q27F + A34D.

En un aspecto, el anticuerpo anti HER2 o fragmento de un anticuerpo que se une a anti HER2 de la divulgación comprende las CDR que tienen, en conjunto, una identidad de secuencia de al menos 80 % con las CDR que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 (CDR-H1), SEQ ID NO: 4 (CDR-H2), SEQ ID NO: 5 (CDR-H3), SEQ ID NO: 104 y/o SEQ ID NO: 6 (CDR-L1), SEQ ID NO: 7 (CDR-L2) y SEQ ID NO: 8 (CDR-L3), donde el anticuerpo anti HER2 o fragmento que se une a anti HER2 tiene inmunogenicidad reducida en comparación con un anticuerpo que tiene una VH de SEQ ID NO: 1 y una VL de SEQ ID NO: 2.

El anticuerpo anti HER2 o fragmento de un anticuerpo que se une a anti HER2, también puede comprender una región VH y VL que tiene secuencias de aminoácidos con una identidad de secuencia de al menos 80 % con las regiones VH y VL de trastuzumab, respectivamente.

En algunos aspectos, el anticuerpo anti HER2 o fragmento de un anticuerpo que se une a anti HER2, comprende opcionalmente una o más mutaciones o combinaciones de mutaciones adicionales en comparación con el anticuerpo trastuzumab, seleccionadas de una o más de las de las Tablas 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, y 23 y opcionalmente de la Tabla 24.

En la Figura 8 también se proporcionan sustituciones desinmunizantes. Además de las sustituciones desinmunizantes, pueden realizarse una o más sustituciones beneficiosas o neutras, incluyendo una o más sustituciones seleccionadas de una o más de las de las Tablas 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,

19, 20, 21, 22, 23 y/o 24. En aspectos adicionales, las seis CDR pueden tener, en conjunto, hasta 13 sustituciones de aminoácidos en comparación con las secuencias CDR del anticuerpo trastuzumab.

En otro aspecto, los anticuerpos anti HER2 o fragmentos que se unen a anti HER2 de la divulgación comprenden las CDR que tienen, en conjunto, una identidad de secuencia de al menos 80 % con las CDR que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 (CDR-H1), SEQ ID NO: 4 (CDR-H2), SEQ ID NO: 5 (CDR-H3), SEQ ID NO: 104 y/o SEQ ID NO: 6 (CDR-L1), SEQ ID NO: 7 (CDR-L2), y SEQ ID NO: 8 (CDR-L3), donde dicho anticuerpo anti HER2 o fragmento que se une a anti HER2 tiene afinidad aumentada por HER2 en comparación con un anticuerpo que tiene una VH de SEQ ID NO: 1 y una VL de SEQ ID NO: 2.

Los anticuerpos anti HER2 y fragmentos que se unen a anti HER2 de la divulgación pueden comprender, opcionalmente, una o más mutaciones o combinaciones de mutaciones adicionales en comparación con el anticuerpo trastuzumab, seleccionadas de una o más de las de las Tablas 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y opcionalmente de la Tabla 24. En aspectos particulares, las seis CDR pueden tener, en conjunto, hasta 13 sustituciones de aminoácidos en comparación con las secuencias CDR del anticuerpo trastuzumab.

En aspectos aún adicionales, el anticuerpo anti HER2 o fragmento de un anticuerpo que se une a anti HER2 de la divulgación, tiene afinidad aumentada, medida por BIAcore, FACS (por ejemplo, FACS de un punto o FACS de competición con una línea celular KS-BR3) y/o AlphaLISA, por HER2, en comparación con un anticuerpo que tiene una VH de SEQ ID NO: 1 y una VL de SEQ ID NO: 2.

En un aspecto particular, el anticuerpo o fragmento de unión tiene una afinidad que es 1,1 veces mayor o más que la afinidad del anticuerpo trastuzumab por HER-2. Los anticuerpos ejemplares o fragmentos de unión incluyen un anticuerpo anti HER2 o fragmento que se une a anti HER2 que tiene

(i) al menos una sustitución en VL seleccionada de: T22G y A34V en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2;

(ii) al menos una sustitución en VL seleccionada de: T22G, T22S, C23A, R24H, R24C, R24V, A25C, A25G, A25P, Q27V, D28A, V29A, V29S, A34D, A34G, A51S, S52W, S52M, S52Q, S52H, S52G, S52R, L54I, L54G, L54V, S56A, S56P, S56G, S56H, S56Y, S56F, S56N, S56M, R66K, Y92M, T93L, T93M, T93V, y P96G en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2 y/o al menos una sustitución en VH seleccionada de: D31H, Y52K, T53R, K64S, A88E, V89Y, S93D, D98L, D98M y D98V en comparación con una VH de SEQ ID NO: 1;

(iii) al menos una sustitución en VL seleccionada de: T22G, L54I, y S56Y en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2; y/o al menos una sustitución en VH seleccionada de D31H, D31T, Y52K, D98M y D98W, en comparación con la SEQ ID NO:1;

(iv) al menos una sustitución en VL seleccionada de: T22G, L54I, y S56Y en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2; y/o al menos una sustitución en VH seleccionada de D31H, D31T, Y52K, y D98M, en comparación con la SEQ ID NO: 1; o

(v) al menos una sustitución en VL seleccionada de: T22G, T22S, C23A, R24H, R24C, R24V, A25C, A25G, A25P, Q27V, D28A, V29A, V29S, A34D, A34G, A51S, S52W, S52M, S52Q, S52H, S52G, S52R, L54I, L54G, L54V, S56A, S56P, S56G, S56H, S56Y, S56F, S56N, S56M, R66K, Y92M, T93L, T93M, T93V y P96G en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2; y/o al menos una sustitución en VH seleccionada de D31H, Y52K, T53R, K64S, A88E, V89Y, S93D, D98L y D98V en comparación con la SEQ ID NO: 1.

En otro aspecto particular, el anticuerpo o fragmento de unión tiene una afinidad que es 1,2 veces mayor o más que la afinidad de trastuzumab por HER-2. Los anticuerpos o fragmentos de unión ejemplares incluyen un anticuerpo anti HER2 o un fragmento que se une a anti HER2 que tiene:

(i) la sustitución A34V en VL en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2;

(ii) al menos una sustitución en VL seleccionada de: T22G, T22S, R24H, R24C, A25G, D28A, V29A, V29S, A34D, A51S, S52W, S52M, S52H, S52G, S52R, L54I, L54G, L54V, S56A, S56P, S56G, S56H, S56Y, S56F, S56N, T93L, T93M, T93V y P96G en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2 y/o al menos la sustitución en VH seleccionada de D31H, T53R y D98V en comparación con una VH de SEQ ID NO:1;

(iii) al menos una sustitución en VL seleccionada de: T22G, L54I, y S56Y en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2; y/o al menos una sustitución en VH seleccionada de D31T, Y52K, D98M y D98W en comparación con SEQ ID NO: 1; o

(iv) al menos una sustitución en VL seleccionada de: T22G, L54I, y S56Y en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2; y/o al menos una sustitución en VH seleccionada de D31T e Y52K, en comparación con SEQ ID NO: 1.

En aspectos aún adicionales, el anticuerpo o fragmento de unión tiene una afinidad que es 1,3 veces mayor o más, que la afinidad de trastuzumab por HER-2. Los anticuerpos o fragmentos de unión ejemplares incluyen un anticuerpo anti HER2 o un fragmento que se une a anti HER2 que tiene

5 (i) al menos la sustitución A34V en VL, en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2;

(ii) al menos una sustitución en VL seleccionada de: T22G, D28A, V29S, A34D, A51S, S52G, S52R, L54G, L54V, S56A, S56P, S56Y, S56F, S56N, T93M, T93V y P96G en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2 y/o al menos la sustitución D98M en VH en comparación con una VL de SEQ ID NO: 1; o

10 (iii) al menos una sustitución en VL seleccionada de: T22G y S56Y en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2; y/o al menos una sustitución en VH seleccionada de D31T y D98M, en comparación con la SEQ ID NO: 1.

15 En otro aspecto, el anticuerpo o fragmento de unión tiene una afinidad que es 1,4 veces mayor o más que la afinidad de trastuzumab por HER-2. Los anticuerpos ejemplares o fragmentos de unión incluyen un anticuerpo anti HER2 o un fragmento que se une a anti HER2 que tiene

(i) al menos la sustitución A34V en VL en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2;

20 (ii) al menos una sustitución en VL seleccionada de: T22G, A34D, A51S, S52R, L54V y S56Y, en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2 y/o al menos la sustitución D98M en VH en comparación con una VL de SEQ ID NO: 1; o

25 (iii) al menos la sustitución T22G en VL en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2.

Los anticuerpos anti HER2 o fragmentos de unión de la divulgación también pueden contener una o más mutaciones de una cualquiera o más de las Figuras 2, 3 o 9.

30 En otros aspectos adicionales, el anticuerpo o fragmentos de unión con afinidad aumentada tienen al menos una de las siguientes combinaciones de sustituciones en comparación con los restos correspondientes de trastuzumab: A34V en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2 y R83K en comparación con una VH de SEQ ID NO: 1; Q27L y A34V, en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2; T22G en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2 y D31T en comparación con una VH de SEQ ID NO: 1; T22G en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2 y D31H en comparación con una VH de SEQ ID NO: 1; D28L y A34D, en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2; D28N y A34D, en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2; Q27L en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2, A34V en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2 y R83K en comparación con una VH de SEQ ID NO: 1; Q27L en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2, A34V en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2 y W95F en comparación con una VH de SEQ ID NO: 1; D28N en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2, A34D en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2 y R83K en comparación con una VH de SEQ ID NO: 1; o D28N en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2, A34D en comparación con una VL de SEQ ID NO: 2 y W95F en comparación con una VH de SEQ ID NO: 1.

45 En determinados aspectos, los anticuerpos de la divulgación tienen secuencias V_H y V_L que tienen una identidad de secuencia de al menos 80 % (y en determinadas realizaciones tiene una identidad de secuencia de al menos 85 %, de al menos 90 %, de al menos 95 %, de al menos 98 %, o de al menos 99 %) con las secuencias V_H y V_L de trastuzumab, e incluyen al menos una sustitución de aminoácidos en al menos una CDR en comparación con trastuzumab. En otros aspectos, los anticuerpos de la divulgación tienen secuencias V_H y V_L que tienen una identidad de secuencia de al menos 80 % (y en determinadas realizaciones, una identidad de secuencia de al menos 85 %, de al menos 90 %, de al menos 95 %, de al menos 98 % o de al menos 99 %) con las secuencias V_H y V_L de trastuzumab, e incluyen al menos una sustitución de aminoácidos en al menos una región marco conservada en comparación con trastuzumab. En realizaciones específicas, el porcentaje de identidad de secuencia para la cadena pesada y la cadena ligera en comparación con las secuencias V_H y V_L de trastuzumab se selecciona independientemente de una identidad de secuencia de al menos 80 %, de al menos 90 %, de al menos 95 %, o de al menos 99 %. En determinados aspectos, los anticuerpos de la divulgación tienen secuencias V_H y V_L que tienen una identidad de secuencia de al menos 95 %, de al menos 98 % o de al menos 99 % con las secuencias V_H y/o V_L de trastuzumab.

60 En otros aspectos, las regiones CDR de los anticuerpos de la divulgación tienen una identidad de secuencia de al menos 80 % en conjunto (y en determinadas realizaciones, una identidad de secuencia de al menos 85 %, de al menos 90 %, de al menos 95 %, de al menos 98 % o de al menos 99 % en conjunto) con las secuencias CDR de trastuzumab. En realizaciones específicas, el porcentaje de identidad de secuencia para las CDR en comparación con las secuencias CDR de trastuzumab se selecciona independientemente de una identidad de secuencia de al menos 70 %, de al menos 75 %, de al menos 80 %, de al menos 90 %, de al menos 95 % o de al menos 99 % en conjunto. En determinados aspectos, los anticuerpos de la divulgación tienen secuencias CDR que tienen una identidad de secuencia de al menos 95 %, de al menos 98 % o de al menos 99 % en conjunto con las secuencias CDR de trastuzumab.

Los anticuerpos de la divulgación pueden tener hasta 17 sustituciones de aminoácidos en sus CDR en comparación con trastuzumab. En algunos aspectos, los anticuerpos de la divulgación tienen hasta 13 sustituciones de aminoácidos en sus CDR en comparación con trastuzumab. En realizaciones específicas, los anticuerpos de la divulgación tienen hasta 2, hasta 3, hasta 4, hasta 5, hasta 6, hasta 7, hasta 8, hasta 9, hasta 10, hasta 11, hasta 12, hasta 13, hasta 14, hasta 15, hasta 16 o hasta 17 sustituciones de aminoácidos en sus CDR en comparación con trastuzumab.

Los anticuerpos de la divulgación pueden tener hasta 10 sustituciones de aminoácidos en sus regiones marco conservadas en comparación con trastuzumab. En realizaciones específicas, los anticuerpos de la divulgación tienen hasta 1, hasta 2, hasta 3, hasta 4, hasta 5, hasta 6, hasta 7, hasta 8, hasta 9 o hasta 10 sustituciones de aminoácidos en sus CDR en comparación con trastuzumab.

En una o más realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión de la divulgación no comprenden y/o no constan de una o más de las variantes desveladas en las Tablas 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y/o 24. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti HER2 o fragmentos de unión de la divulgación comprenden la sustitución D98W en VH, en comparación con trastuzumab. En otras realizaciones, los anticuerpos anti HER2 o fragmentos de unión de la divulgación excluyen la sustitución D98W en VH en comparación con trastuzumab.

Los anticuerpos anti HER2 de la divulgación difieren en secuencia de trastuzumab y también puede diferir en determinadas características (por ejemplo, estabilidad, facilidad de expresión o de producción) pero conservan características funcionales similares a las de trastuzumab (por ejemplo, unión a HER2) de manera que son adecuados para su uso como una proteína "biosimilar" o "bioequivalente".

Las variantes de trastuzumab con afinidad mejorada por HER2 en comparación con trastuzumab, pueden incluir una o más sustituciones en las regiones marco conservadas y/o en las CDR de trastuzumab. En las Tablas 4, 6, 8 y 14 se desvelan sustituciones ejemplares en la CDR de cadena ligera. En las Tablas 3, 5 y 7 se desvelan sustituciones ejemplares en la CDR de cadena pesada. En las Tablas 9, 10, 11, 12 y 13 se desvelan sustituciones ejemplares en la región marco conservada. La Tabla 13 enumera mutaciones de combinaciones en la cadena pesada que comprenden una mutación en la región marco conservada y una mutación en la CDR.

En algunos aspectos, los anticuerpos anti HER2 y fragmentos de unión de la divulgación tienen:

- las CDR de cadena pesada con al menos una sustitución de aminoácidos en al menos una CDR de cadena pesada en comparación con trastuzumab; y/o
- las CDR de cadena ligera con al menos una sustitución de aminoácidos en al menos una CDR de cadena ligera en comparación con trastuzumab; y/o
- regiones marco conservadas con al menos una sustitución de aminoácidos en al menos una región marco conservada de una región V_H en comparación con trastuzumab; y/o
- regiones marco conservadas con al menos una sustitución de aminoácidos en al menos una región marco conservada de una región V_L en comparación con trastuzumab.

A continuación, en el presente documento, se indican realizaciones ejemplares adicionales de la divulgación.

En determinados aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab, seleccionada de D31L, D31R, D31V, T32K, T32R e I34D en la CDR-H1 (SEQ ID NO: 3). Las mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, y opcionalmente en la Tabla 24.

En determinados aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab, seleccionada de T53L, T53R, K64R y K64S en la CDR-H2 (SEQ ID NO: 4). Las mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, y opcionalmente, en la Tabla 24.

En determinados aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab, seleccionada de G26C, N28G, K30R, K30V, D31H, D31Q, D31T y T32V en la CDR-H1 (SEQ ID NO: 3). Las mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, y opcionalmente, en la Tabla 24.

En otros aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab, seleccionada de Y52K, Y52Q, T57G, T57V, A60K, D61S, D61E, S62E, S62G, S62A, V63A, K64A, G65V, G65E, y G65I en la CDRH2 (SEQ ID NO: 4). Las mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, y opcionalmente, en la Tabla 24.

En otros aspectos más, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab, seleccionada de D98V, D98M, D101L y Y102R en la CDR-H3 (SEQ ID NO: 5). Las mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, y opcionalmente, en la Tabla 24.

En algunos aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab seleccionada de N28S, N28W, K30W, D31W, D31G y D31S en CDR-H1 (SEQ ID NO: 3), donde la CDR-H1 en los anticuerpos HER2 no consta de una secuencia CDR-H1 expuesta en las Tablas 17 o Tabla 20. Las mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, y opcionalmente, en la Tabla 24.

En otras realizaciones, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución seleccionada de Y52R, Y52S, T53S, T53K, T53G, N54S, T57S, S62R y K64Q en CDR-H2 (SEQ ID NO: 4), donde la CDR-H2 en los anticuerpos HER2 no constan de una secuencia CDR-H2 expuesta en las Tablas 17 o Tabla 20. Las mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En otras realizaciones más, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución seleccionada de W95Y, W95F, G97R, G97T, D98G, D98T, D98R, D98Q, D98E, D98S, D98Y, D98F, D98L, D98P, D98H, A100bV, A100bS, A100bE, M100cF, Y102G, Y102S, Y102K y Y102H en la CDR-H3 (SEQ ID NO: 5), donde la CDR-H3 en los anticuerpos HER2 no consta de una secuencia CDR-H3 expuesta en las Tablas 15, 17 o 20. Las mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En determinados aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab, seleccionada de Q27L, Q27V, Q27I, Q27Y, D28L, D28A, D28M, D28W, A34V, A34G, A34D, A34S y A34E en la CDR-L1 (SEQ ID NO: 6). Las mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En otros aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab, seleccionada de R24H, R24E, R24C, R24V, A25C, A25G, A25P, V29A y V29S en la CDR-L1 (SEQ ID NO: 6). Las mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En otros aspectos adicionales, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab, seleccionada de A51S, S52W, S52M, S52Q, S52H, S52G, S52R, L54I, L54G, L54V, S56A, S56P, S56G, S56H, S56Y, S56F, S56N y S56M en CDR-L2 (SEQ ID NO: 7). Las mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En determinados aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab seleccionada de Y92M, T93L, T93M, T93G, T93V, P96G y T97D en la CDR-L3 (SEQ ID NO: 8). Las mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en

las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En varios aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab, seleccionada de A25S, Q27R, Q27S, Q27F, D28G, D28N, D28R, D28P, D28S, V29I, T31S y A34N en la CDR-L1 (SEQ ID NO: 6), donde la CDR-L1 en los anticuerpos HER2 no consta de una secuencia CDR-L1 expuesta en las Tablas 18, 19 o 21. Mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En otros aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab, seleccionada de A51G, F53W, F53Y, L54S, Y55L y Y55A en la CDR-L2 (SEQ ID NO: 7), donde la CDR-L2 en los anticuerpos HER2 no consta de una secuencia CDR-L2 expuesta en las Tablas 16, 18, 19 o 21. Mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En otros aspectos más, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab, seleccionada de H91W, H91Y, T93S, T94S y P96S en la CDR-L3 (SEQ ID NO: 8), donde la CDR-L3 en los anticuerpos HER2 no consta de una secuencia CDR-L3 expuesta en las Tablas 16, 18, 19 o 21. Mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En determinados aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab, seleccionada de A88Q, A88W, A88E, V89R, V89Y, S93N, S93Y, S93P y S93D en la región marco conservada 3 de la cadena pesada (FR-H3) (SEQ ID NO: 79). Mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14 o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En diversos aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab, seleccionada de A78C, A78W, A78Q, S82bV, S82bL, L82cV, L82cA, L82cE, L82cG, R83V, R83L, R83G, R83K, A84M, A84W, A84K, A84G, A84Q, A84R, E85L, E85G, E85A, E85S, E85N, E85H, D86S, D86G, T87W, T87E, T87L, T87F, T87H, T87D, A88G, A88R, A88K, A88V, V89K, V89S, V89W, V89G, Y90V, Y90L, Y90I, Y91L, Y91W y C92G en la FRH3 (SEQ ID NO: 79). Mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo pero sin limitación las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En diversos aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab, seleccionada de T22G, T22S, C23A y C23N en la FR-L1 (SEQ ID NO: 81). Mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En otros aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab, seleccionada de W35H y W35F en la FR-L2 (SEQ ID NO: 82). Mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En otros aspectos más, los anticuerpos anti HER2 incluyen la sustitución R66K en la FR-L3 (SEQ ID NO: 83). Mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En algunos aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen al menos una sustitución en comparación con trastuzumab, seleccionada de A78V, Y91F, S93V, S93L, S93Q y S93T en la FR-H3 (SEQ ID NO: 79), donde la FR-

H3 en los anticuerpos HER2 no constan de una secuencia FR-H3 expuesta en las Tablas 22. Mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En algunos aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen una combinación de sustituciones en comparación con trastuzumab, seleccionada de S93N en la FR-H3 (SEQ ID NO: 79) y W95Y en la CDR-H3 (SEQ ID NO: 5); S93D en la FR-H3 y W95Y en la CDR-H3; S93A en la FR-H3 y W95Y en la CDR-H3; S93L en la FR-H3 y W95Y en la CDR-H3; S93N en la FR-H3 y W95F en la CDR-H3; S93D en la FR-H3 y W95F en la CDR-H3; y S93L en la FR-H3 y W95F en la CDR-H3. Mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En otros aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen una combinación de sustituciones en comparación con trastuzumab, seleccionada de S93V en la FR-H3 (SEQ ID NO: 79) y W95Y en la CDR-H3 (SEQ ID NO: 5); S93A en la FR-H3 y W95F en la CDR-H3; y S93V en la FR-H3 y W95F en la CDR-H3, donde la posición 94 en la FR-H3 de dichos anticuerpos HER2 no es serina o treonina. Mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo pero sin limitación las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En otros aspectos, los anticuerpos anti HER2 incluyen una combinación de sustituciones en comparación con trastuzumab, seleccionada de Q27K y A34G; Q27V y A34G; Q27L y A34G; Q27F y A34G; Q27I y A34G; Q27Y y A34G; Q27R y A34G; Q27S y A34D; Q27K y A34D; Q27V y A34D; Q27L y A34D; Q27F y A34D; Q27I y A34D; Q27Y y A34D; Q27R y A34D; Q27S y A34V; Q27K y A34V; Q27V y A34V; Q27L y A34V; Q27F y A34V; Q27I y A34V; Q27Y y A34V; Q27R y A34V; D28A y A34G; D28N y A34G; D28L y A34G; D28G y A34D; D28A y A34D; D28N y A34D; D28L y A34D; D28G y A34V; D28A y A34V; D28N y A34V; y D28L y A34V en la CDR-L1 (SEQ ID NO: 6). Mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En otros aspectos más, los anticuerpos anti HER2 incluyen una combinación de sustituciones en comparación con trastuzumab, seleccionada de Q27S en la CDR-L1 y A34G en la CDR-L1 (SEQ ID NO: 6); y D28G en la CDR-L1 y A34G en la CDRL1, donde la posición 9 en la CDR-L1 de dichos anticuerpos anti HER2 no es serina. Mutaciones adicionales que pueden incorporarse en los anticuerpos variantes pueden ser mutaciones que no destruyan la capacidad de los anticuerpos para unirse a HER2, incluyendo, pero sin limitación, las mutaciones descritas en las Tablas 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 13 y 14, o mutaciones conocidas tales como las mutaciones descritas en las Tablas 5, 6, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y, opcionalmente, en la Tabla 24.

En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona anticuerpos anti HER2 que producen una respuesta inmunoadaptativa mayor que la de trastuzumab. Por consiguiente, la presente divulgación proporciona anticuerpos anti HER2 que tienen una sola o múltiples sustituciones de aminoácidos en sus CDR y/o regiones marco conservadas en comparación con las CDR y/o regiones marco conservadas de trastuzumab, donde al menos una sustitución produce una respuesta inmunoadaptativa aumentada inducida por el anticuerpo en comparación con trastuzumab.

La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos anti HER2 modificados.

En el presente documento se proporcionan ácidos nucleicos que comprenden las secuencias de nucleótidos que codifican los anticuerpos anti HER2 de la divulgación, así como los vectores que comprenden los ácidos nucleicos. Adicionalmente, en el presente documento se proporcionan células hospedadoras procariotas y eucariotas transformadas con un vector, que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo anti HER2, así como células hospedadoras eucariotas (tales como de mamífero) modificados por ingeniería genética para expresar las secuencias de nucleótidos. También se proporcionan métodos de producción de anticuerpos anti HER2 cultivando las células hospedadoras.

Los anticuerpos anti HER2 de la divulgación son útiles en el tratamiento de cánceres (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de ovario, tumores gástricos, cáncer de colon, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer oral, cáncer de cuello uterino, osteosarcoma, cáncer pancreático, cáncer de glándula salivar, cáncer de próstata, cáncer endometrial y cáncer de vejiga), y enfermedad de Paget mamaria y extramamaria.

Debe observarse que los artículos indefinidos “un”, “uno” y “una” y los artículos definidos “el”/“la”, se utilizan en la presente solicitud, como es habitual en las solicitudes de patente, para dar a entender uno(a) o más, salvo que el contexto dictamine claramente otra cosa. Adicionalmente, el término “o” se utiliza en la presente solicitud, como es habitual en las publicaciones de patente, para dar a entender la “o” disyuntiva o la “y” conjuntiva.

Las características y ventajas de la divulgación llegarán a ser más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de sus realizaciones.

6. Breve descripción de las tablas y de las figuras

La **Tabla 1** muestra la numeración de los aminoácidos en las CDR de cadena pesada de trastuzumab.

La **Tabla 2** muestra la numeración de los aminoácidos en las CDR de cadena ligera de trastuzumab.

La **Tabla 3** muestra mutaciones en las CDR de cadena pesada de trastuzumab que no afectan sustancialmente de un modo negativo en la unión de HER2, es decir, producen una afinidad comparable o mejorada con respecto a trastuzumab, y pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 4** muestra mutaciones en las CDR de cadena ligera de trastuzumab que no afectan sustancialmente de un modo negativo en la unión de HER2, es decir, producen una afinidad comparable o mejorada con respecto a trastuzumab, y pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 5** muestra mutaciones conocidas en las CDR de cadena pesada de trastuzumab que pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 6** muestra mutaciones conocidas en las CDR de cadena ligera de trastuzumab que pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 7** muestra mutaciones adicionales en las CDR de cadena pesada de trastuzumab que no afectan sustancialmente de un modo negativo en la unión de HER2, es decir, producen una afinidad comparable o mejorada con respecto a trastuzumab, y pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 8** muestra mutaciones adicionales en las CDR de cadena ligera de trastuzumab que no afectan sustancialmente de un modo negativo en la unión de HER2, es decir, producen una afinidad comparable o mejorada con respecto a trastuzumab, y pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 9** muestra mutaciones adicionales en las regiones marco conservadas de cadena pesada de trastuzumab que no afectan sustancialmente de un modo negativo en la unión de HER2, es decir, producen una afinidad comparable o mejorada con respecto a trastuzumab, y pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 10** muestra mutaciones adicionales en las regiones marco conservadas de cadena pesada de trastuzumab que no afectan sustancialmente de un modo negativo en la unión de HER2, es decir, producen una afinidad comparable o mejorada con respecto a trastuzumab, y pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 11** muestra mutaciones adicionales en las regiones marco conservadas de cadena ligera de trastuzumab que no afectan sustancialmente de un modo negativo en la unión de HER2, es decir, producen una afinidad comparable o mejorada con respecto a trastuzumab, y pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 12** muestra mutaciones conocidas en las regiones marco conservadas de cadena pesada de trastuzumab que pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 13** muestra combinaciones de mutaciones que no afectan sustancialmente de un modo negativo en la unión de HER2, es decir, producen una afinidad comparable o mejorada con respecto a trastuzumab, y pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 14** muestra combinaciones de mutaciones que no afectan sustancialmente de un modo negativo en la unión de HER2, es decir, producen una afinidad comparable o mejorada con respecto a trastuzumab, y pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 15 (15.1 a 15.3)** muestra mutaciones conocidas en las CDR de cadena pesada de trastuzumab que pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 16 (16.1 a 16.2)** muestra mutaciones conocidas en las CDR de cadena ligera de trastuzumab que pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 17 (17-1.1 a 17-12)** muestra mutaciones conocidas en las CDR de cadena pesada de trastuzumab encontradas en bibliotecas de unión a fagos que pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 18 (18-1 a 18-13.2)** muestra mutaciones conocidas en las CDR de cadena ligera de trastuzumab encontradas en bibliotecas de unión a fagos que pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 19 (19-1 a 19-5)** muestra mutaciones conocidas en las CDR de cadena ligera de trastuzumab encontradas en fagotecas de unión a anticuerpo biespecíficas que pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 20 (20-1.1 a 20-2.2)** muestra mutaciones conocidas en las CDR de cadena pesada de trastuzumab que pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 21 (21.1 a 21.2)** muestra mutaciones conocidas en las CDR de cadena ligera de trastuzumab que pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 22 (22-1 a 22-6)** muestra mutaciones conocidas en las regiones marco conservadas de la cadena pesada de trastuzumab que pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 23 (23-1.1 a 23-4.2)** muestra mutaciones conocidas en las regiones marco conservadas y CDR de la cadena ligera de trastuzumab que pueden incorporarse en los anticuerpos de la divulgación.

La **Tabla 24 (24-1 y 24-2)** muestra mutaciones desveladas en Li et al., 2009, Journal of Biological Chemistry 285(6): 3865-3871.

Figuras 1A-1C. La **Figura 1A** muestra las secuencias de aminoácidos y la numeración de las regiones variables de la cadena pesada y ligera de trastuzumab, SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2, respectivamente, con las regiones CDR sombreadas. La **Figura 1B** muestra las secuencias CDR y los correspondientes identificadores de secuencia de trastuzumab. La **Figura 1C** muestra las secuencias marco conservadas y los correspondientes identificadores de secuencia de trastuzumab.

Las **Figuras 2A-2G** muestran las afinidades de unión de variantes de trastuzumab para HER2 con respecto a trastuzumab (afinidad de unión - 100), medidas en ensayos de unión FACS con el ECD-Cλ de HER2 marcado. Los experimentos se repitieron 2-3 veces y el valor medio con respecto al del trastuzumab parental se muestra como tablas (Figuras 2A y 2B) y como gráficos de barras de las variantes de cadena pesada y ligera (Figuras 2C-2G).

La **Figura 3** muestra la competición FACS sobre KS-BR3, una línea celular independiente de hormonas derivada de un adenocarcinoma mamario que expresa altos niveles de HER2 (Koyama et al., Neoplasia 9: 1021-1029 (2007)). Trastuzumab producido en 293c18 compete con Herceptin® aunque irrelevante IgG1 no mostró competición (Figura 3A). En las Figuras 3B, 3C y 3D, respectivamente, se muestra una comparación de la unión entre mutaciones beneficiosas, mutaciones desinmunizantes y mutaciones combinatorias seleccionadas. Las representaciones con gráfico de barras de mutaciones beneficiosas, mutaciones desinmunizantes y mutaciones combinatorias se muestran en las Figuras 3E, 3F y 3G, respectivamente.

Las **Figuras 4A-4B** muestran respectivamente las secuencias de aminoácidos, respectivamente, de todos los péptidos V_L y V_H de trastuzumab ensayados como posibles epítotos CD4⁺.

Las **Figuras 5A-5D** muestran respuestas de péptidos V_L y V_H de trastuzumab. La **Figura 5A** y la **Figura 5B** respectivamente muestran el porcentaje de respuestas de donantes en cada uno de los péptidos V_L y V_H con un índice de estimulación de 2,95 o mayor. N=100 donantes. La **Figura 5C** y **Figura 5D** respectivamente muestran el índice de estimulación promedio de los 100 donantes, para cada péptido V_L y V_H más o menos el error típico.

Las **Figuras 6A-6C** muestran una serie de péptidos variantes basados en las regiones epitópicas de linfocitos T CD4⁺ identificadas, el péptido en la posición 29 que incluye la región marco conservada 3 de V_H y 3 aminoácidos de CDR3 y el péptido en la posición 8 que incluye la CDR1 V_L y partes de la región marco conservada 1 y 2. La **Figura 6A** muestra cambios de aminoácidos específicos en la región marco conservada 3 de V_H y la CDR3 (aminoácidos sombreados). Las **Figuras 6b** y **6C** muestran cambios de aminoácidos específicos en la CDR2 V_L y partes de regiones marco conservadas 1 y 2 (aminoácidos sombreados). Se confirmó que los cambios de aminoácidos específicos no tenían impacto sobre la afinidad de la unión antigénica. Todos los péptidos se ensayaron con respecto a su capacidad para inducir respuestas proliferativas en linfocitos T CD4⁺ humanos mediante los métodos detallados en el Ejemplo 1.

La **Figura 7** muestra respuestas de proliferación de linfocitos T CD4⁺ *in vitro* de 83 muestras de donantes contra péptidos variantes de trastuzumab. **Figura 7A.** Variantes peptídicas epitópicas de VH. **Figura 7B.** Variantes epitópicas de VL. (Rombos blancos: péptidos parentales. Rombos negros: péptidos variantes de acuerdo con las **Figuras 6A-6C.** Círculos blancos: variantes desinmunizadas seleccionadas).

La **Figura 8** muestra péptidos de variantes epitópicas de VH y VL de trastuzumab ejemplares, donde "IE" es el índice de estimulación promedio para los 83 donantes ensayados y el "porcentaje de respondedores" es el porcentaje de donantes con un IE > 2,95.

La **Figura 9** muestra la unión de variantes de trastuzumab con HER2, medida con un ensayo AlphaLISA® de competición. En la Figura 9A se muestran resultados relativos de competición de unión (mutaciones sencillas beneficiosas), 9B (mutaciones desinmunizantes) y 9C (mutaciones combinatorias). En las Figuras 9D (variantes monocatenarias) y 9E (combinación de variantes de cadena pesada y ligera), se muestran actividades de unión relativas de las variantes que mostraron una unión equivalente con trastuzumab. Los datos se normalizaron con un valor de Cl_{50} obtenido de trastuzumab de tipo silvestre de tres conjuntos de experimentos independientes. Cada punto de datos de la curva de dilución se duplicó en la placa de ensayo.

La **Figura 10** muestra la cinética de unión de variantes de trastuzumab, medida por BIAcore. La constante de la velocidad de asociación (k_{on}) y de disociación (k_{off}) de la unión de trastuzumab contra el dominio extracelular (ECD) de HER2 se determinaron utilizando resonancia de plasmón superficial en un BIAcore. La constante de disociación (K_D) se calculó a partir de la ecuación k_{on}/k_{off} .

7. Descripción detallada

7.1. Anticuerpos anti HER2

La presente divulgación proporciona anticuerpos anti HER2. A menos que se indique otra cosa, el término "anticuerpo" (Ac) se refiere a una molécula de inmunoglobulina que se une específicamente a, o es inmunológicamente reactiva con, un antígeno particular, e incluye formas de anticuerpos policlonales, monoclonales, modificadas por ingeniería genética y modificadas de otra manera, incluyendo, pero sin limitación, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos heteroconjugados (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos, diacuerpos, triacuerpos y tetracuerpos), y fragmentos de unión a antígeno de los anticuerpos, incluyendo, por ejemplo, fragmentos Fab', F(ab')₂, Fab, Fv, rIgG y scFv. Además, a menos que se indique otra cosa, se entiende que la expresión "anticuerpo monoclonal" (Acm) incluye moléculas tanto intactas, así como fragmentos de anticuerpo (tal como, por ejemplo, fragmentos Fab y F(ab')₂) que pueden unirse específicamente a una proteína. Los fragmentos Fab y F(ab')₂ carecen del fragmento Fc del anticuerpo intacto, se eliminan más rápidamente de la circulación del animal, y pueden tener menos unión tisular inespecífica que la de un anticuerpo intacto (Wahl et al., 1983, J. Nucl. Med. 24: 316).

El término "scFv" se refiere a un anticuerpo Fv monocatenario (*single chain*) en el que los dominios variables de la cadena pesada y de la cadena ligera de un anticuerpo tradicional se han unido para formar una cadena.

Las referencias a "VH" se refieren a la región variable de una cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo, incluyendo la cadena pesada de un Fv, scFv o Fab. Las referencias a "VL" se refieren a la región variable de una cadena ligera de inmunoglobulina incluyendo la cadena ligera de un Fv, scFv, dsFv o Fab. Los anticuerpos (Ac) y las inmunoglobulinas (Ig) son glucoproteínas que tienen las mismas características estructurales. Mientras que los anticuerpos presentan especificidad de unión con una diana específica, las inmunoglobulinas incluyen tanto moléculas de anticuerpos como otras similares a anticuerpos que carecen de especificidad por la diana. Los anticuerpos nativos y las inmunoglobulinas nativas son normalmente glucoproteínas heterotetraméricas de aproximadamente 150.000 daltons, compuestos por dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H, *heavy*) idénticas. Cada cadena pesada tiene en el extremo amino un dominio variable (V_H) seguido de diversos dominios constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable en el extremo amino (V_L) y un dominio constante en el extremo carboxilo.

Los anticuerpos anti HER2 de la divulgación se unen a HER2 humano e inhiben su actividad en una célula.

Los anticuerpos anti HER2 de la divulgación contienen regiones determinantes de la complementariedad (CDR) que están relacionadas en secuencia con las CDR del anticuerpo trastuzumab (también conocido como Herceptin®).

Las CDR también se conocen como regiones hipervariables tanto en los dominios variables de cadena ligera como de cadena pesada. Las partes más altamente conservadas de los dominios variables se denominan regiones marco conservadas (FR, *framework*). Como se sabe en la técnica, la posición de los aminoácidos/límite que delimita una región hipervariable de un anticuerpo puede variar, dependiendo del contexto y de las diversas definiciones conocidas en la técnica. Algunas posiciones dentro de un dominio variable pueden verse como posiciones hipervariables híbridas ya que estas posiciones pueden estar consideradas dentro de una región hipervariable bajo un conjunto de criterios mientras que se consideran fuera de una región hipervariable bajo un conjunto diferente de

5 criterios. Una o más de estas posiciones también pueden encontrarse en regiones hipervariables extendidas. La divulgación proporciona anticuerpos que comprenden modificaciones en estas regiones hipervariables híbridas. Cada uno de los dominios variables de las cadenas pesada y ligera nativas comprenden cuatro regiones FR, la mayoría adoptando una configuración de lámina β , conectada por las tres CDR, que forman bucles en conexión, y en algunos casos, formando parte de la estructura de la lámina β . Las CDR en cada cadena se sujetan entre sí en estrecha proximidad a través de las regiones FR en el orden FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 y, con las CDR de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión a la diana de los anticuerpos (véase Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institute of Health, Bethesda, Md. 1987)). Como se utiliza en el presente documento, la numeración de los restos de aminoácidos de la inmunoglobulina se realiza de acuerdo con el sistema de numeración de restos de aminoácidos de la inmunoglobulina de Kabat et al., a menos que se indique otra cosa.

15 Las secuencias de las regiones variables de la cadena pesada y ligera de trastuzumab se representan por SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2, respectivamente. Las secuencias de las regiones variables de la cadena pesada y ligera también se representan en la Figura 1A. Las secuencias de las CDR de trastuzumab, y sus identificadores correspondientes, se presentan en la Figura 1B. En las composiciones y métodos de la presente divulgación se puede utilizar cualquiera de las secuencias de nucleótidos que codifican la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 2.

20 La presente divulgación proporciona así mismo fragmentos de anticuerpo anti HER2 que comprenden secuencias de CDR que están relacionadas con las secuencias de CDR de trastuzumab. La expresión "fragmento de anticuerpo" se refiere a una parte de un anticuerpo de longitud completa, generalmente la región de unión a la diana o variable. Como ejemplos de fragmentos de anticuerpo se incluyen los fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv. Un fragmento "Fv" es el fragmento de anticuerpo mínimo que contiene un sitio completo de unión con la diana y de reconocimiento de la misma. Esta región consta de un dímero de un dominio variable de cadena pesada y de uno de cadena ligera en una asociación fuerte, no covalente (dímero V_H-V_L). Es esta configuración en la que las tres CDR de cada dominio variable interaccionan para definir un sitio de unión con la diana en la superficie del dímero V_H-V_L. A menudo, las seis CDR confieren al anticuerpo la especificidad de unión con la diana. Sin embargo, en algunos casos, incluso un solo dominio variable (o la mitad de un fragmento Fv que solo comprende tres CDR específicas para una diana) puede tener la capacidad de reconocer y unirse con la diana. Los fragmentos de anticuerpo "Fv monocatenario" o "scFv (por sus siglas del inglés *single chain*)" comprenden los dominios V_H y V_L de un anticuerpo en una sola cadena polipeptídica. Generalmente, el polipéptido Fv comprende así mismo un polipéptido enlazador entre los dominios V_H y V_L que permite que el scFv forme la estructura deseada para unirse con la diana. Los "anticuerpos de un solo dominio" están compuestos por un solo dominio V_H o V_L que presenta suficiente afinidad por la diana. En una realización específica, el anticuerpo de un solo dominio es un anticuerpo de camélido (véase, por ejemplo, Riechmann, 1999, Journal of Immunological Methods 231: 25-38).

40 El fragmento Fab contiene el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (CH₁) de la cadena pesada. Los fragmentos Fab' difieren de los fragmentos Fab por la adición de algunos restos en el extremo carboxilo del dominio CH₁ de cadena pesada que incluye una o más cisteínas de la región bisagra del anticuerpo. Los fragmentos F(ab') se producen por escisión del enlace disulfuro en las cisteínas de la bisagra del producto de digestión con pepsina F(ab')₂. Los expertos en la materia conocen acoplamientos químicos adicionales de los fragmentos de anticuerpo.

45 En determinadas realizaciones, los anticuerpos anti HER2 de la divulgación son anticuerpos monoclonales. La expresión "anticuerpo monoclonal", como se utiliza en el presente documento, no está limitada a los anticuerpos producidos a través de tecnología de hibridoma. La expresión "anticuerpo monoclonal" se refiere al anticuerpo que procede de un solo clon, incluyendo cualquier clon de eucariota, procariota o de fago, y no al método por el cual se produce. Los anticuerpos monoclonales útiles en relación con la presente divulgación pueden prepararse utilizando una amplia diversidad de técnicas conocidas en la materia, incluyendo el uso de tecnología de hibridoma, recombinante y de presentación en fagos, o una combinación de las mismas. Los anticuerpos anti HER2 de la divulgación incluyen anticuerpos quiméricos, primatizados, humanizados o humanos.

50 Los anticuerpos anti HER2 de la divulgación pueden ser anticuerpos quiméricos. El término anticuerpo "quimérico" como se utiliza en el presente documento se refiere a un anticuerpo que tiene secuencias variables procedentes de una inmunoglobulina no humana, tal como un anticuerpo de rata o de ratón, y regiones constantes de inmunoglobulina humana, típicamente seleccionadas de un molde de inmunoglobulina humana. En la técnica se conocen métodos para producir anticuerpos quiméricos. Véanse, por ejemplo, Morrison, 1985, Science 229(4719): 1202-7; Oi et al, 1986, BioTechniques 4: 214-221; Gillies et al, 1985, J. Immunol. Methods 125: 191-202; las patentes de Estados Unidos n.º 5.807.715; 4.816.567 y 4.816.397.

60 Los anticuerpos anti HER 2 de la divulgación pueden humanizarse. Las formas "humanizadas" de los anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) son inmunoglobulinas quiméricas, cadenas de inmunoglobulina o fragmentos de las mismas (tales como Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ u otros subdominios de anticuerpos de unión con la diana) que contienen secuencias mínimas procedentes de inmunoglobulina no humana. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente la totalidad de al menos uno, y típicamente dos, dominios variables, en los que todas o sustancialmente todas las regiones CDR corresponden a las de una inmunoglobulina no humana y todas o

sustancialmente todas las regiones FR son las de una secuencia de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado también puede comprender al menos una parte de una región constante (Fc) de inmunoglobulina, típicamente la de una secuencia consenso de inmunoglobulina humana. En la técnica se conocen métodos de humanización de anticuerpos. Véanse, por ejemplo, Riechmann et al, 1988, Nature 332: 323-7; las patentes de Estados Unidos n.º 5.530.101; 5.585.089; 5.693.761; 5.693.762 y 6.180.370 de Queen et al; documento EP239400; Publicación PCT WO 91/09967; la patente de Estados Unidos n.º 5.225.539; el documento EP592106; documento EP519596; Padlan, 1991, Mol. Immunol., 28: 489-498; Studnicka et al, 1994, Prot. Eng. 7:805-814; Roguska et al, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. 91: 969-973; y la patentes de Estados Unidos n.º 5.565.332.

Los anticuerpos anti HER2 de la divulgación pueden ser anticuerpos humanos. Los anticuerpos anti HER2 completamente "humanos" pueden ser deseables para el tratamiento terapéutico de pacientes humanos. Como se utiliza en el presente documento, los "anticuerpos humanos" incluyen anticuerpos que tienen la secuencia de aminoácidos de una inmunoglobulina humana e incluyen anticuerpos aislados de bibliotecas de inmunoglobulina humana o de animales transgénicos para una o más inmunoglobulina humana y que no expresan inmunoglobulinas endógenas. Los anticuerpos humanos pueden prepararse mediante diversos métodos conocidos en la técnica incluyendo métodos de presentación en fagos utilizando bibliotecas de anticuerpos procedentes de secuencias de inmunoglobulina humana. Véanse las patentes de Estados Unidos n.º 4.444.887 y 4.716.111; y las publicaciones PCT WO 98/46645; WO 98/50433; WO 98/24893; WO 98/16654; WO 96/34096; WO 96/33735; y WO 91/10741. Los anticuerpos humanos también pueden producirse utilizando ratones transgénicos que no pueden expresar inmunoglobulinas endógenas funcionales, pero que pueden expresar genes de inmunoglobulina humana. Véanse, por ejemplo, las publicaciones PCT WO 98/24893; WO 92/01047; WO 96/34096; WO 96/33735; las patentes de Estados Unidos n.º 5.413.923; 5.625.126; 5.633.425; 5.569.825; 5.661.016; 5.545.806; 5.814.318; 5.885.793; 5.916.771; y 5.939.598. Además, pueden contratarse compañías, tales como Medarex (Princeton, NJ), Astellas Pharma (Deerfield, IL), Amgen (Thousand Oaks, CA) y Regeneron (Tarrytown, NY), para obtener anticuerpos humanos dirigidos contra un antígeno seleccionado utilizando tecnología similar a la descrita anteriormente. Los anticuerpos completamente humanos que reconocen un epítipo seleccionado pueden generarse utilizando una técnica denominada "selección guiada". En esta estrategia, se utiliza un anticuerpo monoclonal no humano seleccionado, por ejemplo, un anticuerpo de ratón, para guiar la selección de un anticuerpo completamente humano que reconoce el mismo epítipo (Jespersen et al, 1988, Biotechnology 12: 899-903).

Los anticuerpos anti HER2 de la divulgación pueden primatizarse. La expresión "anticuerpo primatizado" se refiere a un anticuerpo que comprende regiones variables de mono y regiones constantes de ser humano. En la técnica se conocen métodos para producir anticuerpos primatizados. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 5.658.570; 5.681.722 y 5.693.780.

Los anticuerpos anti HER2 de la divulgación pueden ser anticuerpos bispecíficos. Los anticuerpos bispecíficos son anticuerpos monoclonales, con frecuencia, humanos o humanizados, que tienen especificidades de unión por al menos dos antígenos diferentes. En la presente divulgación, una de las especificidades de unión puede dirigirse hacia HER2, pudiendo la otra ser para cualquier otro antígeno, por ejemplo, para una proteína de superficie celular, un receptor, una subunidad receptora, un antígeno específico de tejido, una proteína procedente de un virus, una proteína de envoltura codificada por un virus, una proteína procedentes de una bacteria o una proteína de la superficie de una bacteria, etc.

Los anticuerpos anti HER2 de la divulgación incluyen anticuerpos derivatizados. Por ejemplo, pero sin limitación, los anticuerpos derivatizados se modifican típicamente por glucosilación, acetilación, pegilación, fosforilación, amidación, derivatización mediante grupos protectores/bloqueantes conocidos, escisión proteolítica, unión con un ligando celular o con otra proteína (véase la Sección 7.9 para un análisis de conjugados de anticuerpos), etc. Cualquiera de las numerosas modificaciones químicas puede realizarse mediante técnicas conocidas, incluyendo, pero sin limitación, escisión química específica, acetilación, formilación, síntesis metabólica de tunicamicina, etc. Adicionalmente, el derivado puede contener uno o más aminoácidos no naturales, utilizando, por ejemplo, tecnología de la compañía Ambrx (véase, por ejemplo, Wolfson, 2006, Chem. Biol. 13(10): 1011-2).

En otra realización adicional de la divulgación, los anticuerpos HER 2 o sus fragmentos pueden ser anticuerpos o fragmentos de anticuerpo cuya secuencia se ha modificado para alterar al menos una función efectora biológica mediada por la región constante con respecto a la secuencia de tipo silvestre correspondiente.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación puede modificarse para reducir al menos una función efectora biológica mediada por la región constante con respecto a un anticuerpo no modificado, por ejemplo, unión reducida con el receptor de Fc (FcγR). La unión de FcγR puede reducirse mutando el segmento de la región constante de inmunoglobulina del anticuerpo en regiones particulares necesarias para las interacciones con FcγR (véase, por ejemplo, Canfield y Morrison, 1991, J. Exp. Med. 173: 1483-1491; y Lund et al., 1991, J. Immunol. 147: 2657-2662). La reducción en la capacidad del anticuerpo para unirse a FcγR también puede reducir otras funciones efectoras que se basan en interacciones con FcγR, tales como opsonización, fagocitosis y citotoxicidad celular dependiente de antígeno ("CCDA").

En otras realizaciones, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación puede modificarse para adquirir o mejorar al menos una función efectora biológica mediada por la región constante con respecto a un anticuerpo no modificado, por ejemplo, PARA potenciar las interacciones DE Fc γ R (véase, por ejemplo, el documento US 2006/0134709). Por ejemplo, un anticuerpo anti HER 2 de la divulgación puede tener una región constante que se una a Fc γ RIIA, Fc γ RIIB y/o Fc γ RIIIA con una mayor afinidad que la región constante de tipo silvestre correspondiente.

Por tanto, los anticuerpos de la divulgación pueden tener alteraciones en la actividad biológica que produzcan una opsonización, fagocitosis, o CCDA, aumentada o disminuida. Dichas alteraciones se conocen en la técnica. Por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos n.º 5.834.597 se describen modificaciones en anticuerpos que reducen la actividad CCDA. Un ejemplo de una variante que disminuye la CCDA corresponde al "mutante 3" mostrado en la Figura 4 de la patente de Estados Unidos n.º 5.834.597, en el que el resto 236 está delecionado y los restos 234, 235 y 237 (utilizando la numeración EU) están sustituidos con alaninas.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti HER2 de la divulgación tienen bajos niveles de fucosa, o carecen de fucosa. Los anticuerpos que carecen de fucosa se han correlacionado con actividad CCDA potenciada, especialmente a dosis bajas de anticuerpo. Véanse Shields et al., 2002, J. Biol. Chem. 277: 26733-26740; Shinkawa et al., 2003, J. Biol. Chem. 278: 3466-73. Los métodos de preparación de anticuerpos sin fucosa incluyen el crecimiento en células YB2/0 de mieloma de rata (ATCC CRL 1662). Las células YB2/0 expresan bajos niveles de ARNm de FUT8, que codifica la α -1,6-fucosiltransferasa, una enzima que es necesaria para la fucosilación de los polipéptidos.

En otro aspecto adicional, los anticuerpos anti HER2 o sus fragmentos pueden ser anticuerpos o fragmentos de anticuerpo que se han modificado para aumentar o reducir sus afinidades de unión con el receptor Fc neonatal, FcRn, por ejemplo, mutando el segmento de la región constante de inmunoglobulina en regiones particulares implicadas en interacciones con FcRn (véase, por ejemplo, el documento WO 2005/123780). En realizaciones particulares, un anticuerpo anti HER2 de la clase de IgG se muta de tal manera que al menos uno de los restos de aminoácidos 250, 314 y 428 de la región constante de cadena pesada se sustituye solo, o en cualquiera de sus combinaciones, tales como en las posiciones 250 y 428, o en las posiciones 250 y 314, o en las posiciones 314 y 428, o en las posiciones 250, 314 y 428, con una combinación específica en las posiciones 250 y 428. Para la posición 250, el resto de aminoácido sustituyente puede ser cualquier resto de aminoácido distinto de treonina, incluyendo, pero sin limitación, alanina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, valina, triptófano o tirosina. Para la posición 314, el resto de aminoácido sustituyente puede ser cualquier resto de aminoácido distinto de leucina, incluyendo, pero sin limitación, alanina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina. Para la posición 428, el resto de aminoácido sustituyente puede ser cualquier resto de aminoácido distinto de metionina, incluyendo, pero sin limitación, alanina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina. En la Tabla 1 de la Patente de Estados Unidos n.º 7.217.797, se identifican combinaciones específicas de sustituciones de aminoácidos adecuadas. Dichas mutaciones aumentan la unión del anticuerpo con FcRn, lo que protege al anticuerpo de la degradación y aumenta su semivida.

En otros aspectos adicionales, un anticuerpo anti HER2 tiene uno o más aminoácidos insertado en una o más de sus regiones hipervariables, por ejemplo, como se describe en S. Jung y A. Pluckthun (1997) Improving *in vivo* folding and stability of a single-chain Fv antibody fragment by loop grafting. Protein Engineering 10:9, 959-966; Yazaki, et al. (2004) Humanization of the anti-CEA T84.66 antibody based on crystal structure data. Protein Eng Des Sel. 17(5):481-9. Epub 17 de agosto de 2004.

En diversas realizaciones, los anticuerpos anti HER2 o sus fragmentos pueden ser anticuerpos o fragmentos de anticuerpo que se han modificado para aumentar la expresión en hospedadores heterólogos. En determinadas realizaciones, el anticuerpo anti HER2 o sus fragmentos pueden ser anticuerpos o fragmentos de anticuerpo que se han modificado para aumentar la expresión en y/o la secreción de células hospedadoras heterólogas. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti HER2 o sus fragmentos se modifican para aumentar la expresión en bacterias, tal como, *E. coli*. En otras realizaciones, los anticuerpos anti HER2 o sus fragmentos se modifican para aumentar la expresión en levaduras. (Kieke et al., 1999, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 96: 5651-5656). En otras realizaciones adicionales, los anticuerpos anti HER2 o sus fragmentos se modifican para aumentar la expresión en células de insecto. En realizaciones adicionales, los anticuerpos anti HER 2 o sus fragmentos se modifican para aumentar la expresión en células de mamífero, tales como células CHO.

En determinadas realizaciones, los anticuerpos anti HER 2 o sus fragmentos pueden ser anticuerpos o fragmentos de anticuerpo que se han modificado para aumentar la estabilidad de los anticuerpos durante la producción. En algunas realizaciones, los anticuerpos o sus fragmentos pueden modificarse para reemplazar uno o más aminoácidos, tales como asparagina o glutamina que son susceptibles a la desamidación no enzimática, con aminoácidos que no sufren desamidación. (Huang et al., 2005, Anal. Chem. 77: 1432-1439). En otras realizaciones, los anticuerpos o sus fragmentos pueden modificarse para reemplazar uno o más aminoácidos que son susceptibles a la oxidación, tales como metionina, cisteína o triptófano, con un aminoácido que no sufre oxidación fácilmente. En

otras realizaciones adicionales, los anticuerpos o sus fragmentos pueden modificarse para reemplazar uno o más aminoácidos que son susceptibles a ciclación, tal como asparagina o ácido glutámico, con un aminoácido que no sufre ciclación fácilmente.

5 7.2. Ácidos nucleicos y sistemas de expresión

La presente divulgación incluye moléculas de ácido nucleico y células hospedadoras que codifican los anticuerpos anti HER2 de la divulgación.

- 10 Un anticuerpo anti HER2 de la divulgación puede prepararse por expresión recombinante de genes de cadena ligera y pesada de inmunoglobulina en una célula hospedadora. Para expresar un anticuerpo de manera recombinante, una célula hospedadora se transfecta con uno o más vectores de expresión recombinantes portadores de fragmentos de ADN que codifican las cadenas pesada y ligera de inmunoglobulina del anticuerpo de tal manera que las cadenas ligera y pesada se expresan en la célula hospedadora y, opcionalmente, se secretan en el medio en el que se cultivan las células hospedadoras, medio a partir del cual pueden recuperarse los anticuerpos. Para obtener genes de cadena pesada y ligera de anticuerpos se utilizan metodologías convencionales de ADN recombinante, que incorporan estos genes en vectores de expresión recombinante e introducen los vectores en células hospedadoras, tales como las descritas en Molecular Cloning; Laboratory Manual, segunda edición (Sambrook, Fritsch y Maniatis (eds), Cold Spring Harbor, N. Y., 1989), Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel, F.M. et al., eds., Greene Publishing Associates, 1989) y en la patente de Estados Unidos n.º 4.816.397.

- 25 En una realización, los anticuerpos anti HER2 son similares a trastuzumab, salvo por cambios en una o más de las CDR (mencionados en el presente documento por tener secuencias "relacionadas con trastuzumab"). En otra realización, los anticuerpos anti HER2 son similares a trastuzumab salvo por cambios en una o más regiones marco conservadas. En otra realización adicional, los anticuerpos anti HER2 son similares a trastuzumab salvo por cambios en una o más CDR y en una o más regiones marco conservadas. Para generar ácidos nucleicos que codifican dichos anticuerpos anti HER2, primero se obtienen fragmentos de ADN que codifican las regiones variables de cadena ligera y pesada. Estos ADN pueden obtenerse por amplificación y modificación de ADN de la línea germinal o ADNc que codifica secuencias variables de cadena ligera y pesada, por ejemplo, utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En la técnica se conocen secuencias de ADN de línea germinal para genes de región variable de cadena pesada y ligera humana (véase por ejemplo, la base de datos de la secuencia de la línea germinal humana "VBASE", véase también Kabat, E. A. et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Quinta Edición, U.S. Department of Health and Human Services, publicación NIH n.º 91-3242; Tomlinson et al., 1992, J. Mol. Biol. 22T: 116-198; y Cox et al, 1994, Eur. J. Immunol. 24: 827-836. Un fragmento de ADN que codifica la región variable de cadena pesada o ligera de trastuzumab puede sintetizarse y utilizarse como un molde para la mutagénesis para generar una variante como se describe en el presente documento utilizando técnicas de mutagénesis habituales; como alternativa, un fragmento de ADN que codifica la variante puede sintetizarse directamente.

- 40 Una vez obtenidos los fragmentos de ADN que codifican trastuzumab o segmentos de VH y VL relacionados con trastuzumab, estos fragmentos de ADN pueden manipularse después mediante técnicas convencionales de ADN recombinante, por ejemplo para convertir los genes de la región variable en genes de la cadena de anticuerpo de longitud completa, en genes de fragmento Fab o en un gen de scFv. En estas manipulaciones, un fragmento de ADN que codifica la región VL o VH está unido operativamente a otro fragmento de ADN que codifica otra proteína, tal como una región constante de anticuerpo o un enlazador flexible. La expresión "unido operativamente", como se utiliza en este contexto, pretende significar que los dos fragmentos de ADN están unidos de tal manera que las secuencias de aminoácidos codificadas por los dos fragmentos de ADN permanecen en fase.

- 50 El ADN aislado que codifica la región VH puede convertirse en un gen de cadena pesada de longitud completa, uniendo operativamente al ADN que codifica la región VH con otra molécula de ADN que codifica las regiones constantes de cadena pesada (CH₁, CH₂, CH₃ y, opcionalmente, CH₄). En la técnica se conocen las secuencias de los genes de la región constante de la cadena pesada humana (véase, por ejemplo, Kabat, E.A., et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Quinta Edición, U.S. Department of Health and Human Services, publicación NIH n.º 91-3242) y los fragmentos de ADN que incluyen estas regiones pueden obtenerse por amplificación con PCR convencional. La región constante de la cadena pesada puede ser una región constante de IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA, IgE, IgM o IgD, pero en determinadas realizaciones es una región constante de IgG₁. Para un gen de la cadena pesada de un fragmento Fab, el ADN que codifica la región V_H puede unirse operativamente a otra molécula de ADN que codifique solo la región constante de CH₁ de cadena pesada.

- 60 El ADN aislado que codifica la región V_L puede convertirse en un gen de cadena ligera de longitud completa (así como en un gen de cadena ligera de Fab) uniendo operativamente el ADN que codifica la región V_L con otra molécula de ADN que codifica la región constante de cadena ligera, C_L – En la técnica se conocen las secuencias de los genes de la región constante de cadena ligera humana (véase, por ejemplo, Kabat E. A., et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Quinta Edición (U.S. Department of Health and Human Services, publicación NIH n.º 91-3242)) y los fragmentos de ADN que incluyen estas regiones pueden obtenerse mediante amplificación con PCR convencional. La región constante de cadena la ligera puede ser una región constante kappa o lambda,

pero en determinadas realizaciones, es una región constante kappa. Para crear un gen scFv, los fragmentos de ADN que codifican las regiones V_H y V_L están unidos operativamente a otro fragmento que codifica un enlazador flexible, por ejemplo, que codifica la secuencia de aminoácidos $(Gly_4\sim Ser)_3$, de tal manera que las secuencias V_H y V_L pueden expresarse como una proteína monocatenaria contigua, con las regiones V_L y V_H unidas mediante el enlazador flexible (véase, por ejemplo, Bird et al., 1988, Science 242: 423-426; Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883; McCafferty et al., 1990, Nature 348: 552-554).

Para expresar los anticuerpos anti HER2 de la divulgación, los ADN que codifican las cadenas ligera y pesada de longitud parcial o completa, obtenidos como se describe anteriormente, se insertan en vectores de expresión, de tal manera que los genes están unidos operativamente a secuencias de control transcripcionales y traduccionales. En este contexto, la expresión "unido operativamente" quiere decir que un gen de anticuerpo está ligado en un vector de tal manera que las secuencias de control transcripcionales y traduccionales dentro del vector realizan su función esperada de regulación de la transcripción y traducción del gen de anticuerpo. El vector de expresión y las secuencias de control de la expresión se seleccionan para que sean compatibles con la expresión de la célula hospedadora utilizada. El gen de la cadena ligera del anticuerpo y el gen de la cadena pesada del anticuerpo puede insertarse en vectores distintos o, más típicamente, ambos genes se insertan en el mismo vector de expresión.

Los genes de anticuerpo se insertan en el vector de expresión mediante métodos convencionales (por ejemplo, ligamiento de sitios de restricción complementarios en el fragmento génico del anticuerpo y vector, o ligamiento de extremos romos si no están presentes sitios de restricción). Antes de la inserción de las secuencias de cadena ligera o pesada relacionadas con trastuzumab o de trastuzumab, el vector de expresión ya puede llevar secuencias de la región constante del anticuerpo. Por ejemplo, una estrategia para convertir las secuencias V_H y V_L relacionadas con trastuzumab o de trastuzumab en genes de anticuerpos de longitud completa, es insertarlas en vectores de expresión que ya codifican las regiones constantes de cadena ligera y de cadena pesada respectivamente, de tal manera que el segmento de V_H está unido operativamente a uno o más segmentos de C_H dentro del vector y el segmento de V_L está unido operativamente al segmento de C_L dentro del vector. De manera adicional o como alternativa, el vector de expresión recombinante puede codificar un péptido señal que facilita la secreción de la cadena del anticuerpo a partir de una célula hospedadora. El gen de la cadena del anticuerpo puede clonarse en el vector de tal manera que el péptido señal está ligado en fase con el extremo amino del gen de la cadena del anticuerpo. El péptido señal puede ser un péptido señal de inmunoglobulina o un péptido señal heterólogo (es decir, un péptido señal de una proteína que no es de inmunoglobulina).

Además de los genes de cadena del anticuerpo, los vectores de expresión recombinante de la divulgación llevan secuencias reguladoras que controlan la expresión de los genes de cadena del anticuerpo en una célula hospedadora. La expresión "secuencia reguladora" pretende incluir promotores, potenciadores y otros elementos de control de la expresión (por ejemplo, señales de poliadenilación) que controlan la transcripción o la traducción de los genes de cadena del anticuerpo. Dichas secuencia reguladoras se describen, por ejemplo, en Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185 (Academic Press, San Diego, CA, 1990). Los expertos en la materia apreciarán que el diseño del vector de expresión, incluyendo la selección de las secuencias reguladoras, puede depender de factores tales como la elección de la célula hospedadora que se va a transformar, el nivel de expresión de la proteína deseada, etc. Como secuencias reguladoras adecuadas para la expresión en células hospedadoras de mamífero se incluyen elementos víricos que dirigen altos niveles de expresión de proteínas en células de mamífero, tales como promotores y/o potenciadores procedentes del citomegalovirus (CMV) (tal como el promotor/potenciador del CMV), Virus de Simio 40 (SV40) (tal como el promotor/potenciador del SV40), adenovirus (por ejemplo, el promotor tardío principal de adenovirus (AdMLP) y polioma. Para una descripción adicional de elementos reguladores víricos, y secuencias de los mismos, véanse, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 5.168.062 de Stinski, la Patente de Estados Unidos n.º 4.510.245 de Bell et al., y la Patente de Estados Unidos n.º 4.968.615 de Schaffner et al.

Además de los genes de cadena de anticuerpo y de las secuencias reguladoras, los vectores de expresión recombinante de la divulgación pueden llevar secuencias adicionales, tales como secuencias que regulan la replicación del vector en las células hospedadoras (por ejemplo, orígenes de replicación) y genes marcadores de selección. El gen marcador de selección facilita la selección de las células hospedadoras en la que se ha introducido el vector (véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos n.º 4.399.216, 4.634.665 y 5.179.017, todas de Axel et al.). Por ejemplo, típicamente el gen marcador de selección confiere resistencia a fármacos, tales como G418, puomicina, blasticidina, higromicina o metotrexato, en una célula hospedadora en la que se ha introducido el vector. Como genes marcadores de selección adecuados se incluyen el gen de la dihidrofolato reductasa (DHFR) (para uso en células hospedadoras sin DHFR con selección/amplificación de metotrexato) y el gen neo (para la selección de G418). Para la expresión de las cadenas ligera y pesada, el vector o los vectores de expresión que codifican las cadenas pesada y ligera se transfectan en una célula hospedadora mediante técnicas convencionales. Las diversas formas del término "transfección" pretenden incluir una amplia variedad de técnicas normalmente utilizadas para la introducción de ADN exógeno en una célula hospedadora procariota o eucariota, por ejemplo, electroporación, lipofección, precipitación con fosfato de calcio, transfección con DEAE-dextrano y técnicas similares.

Es posible expresar los anticuerpos de la divulgación en células hospedadoras procariotas o eucariotas. En determinadas realizaciones, la expresión de anticuerpos se realiza en células eucariotas, por ejemplo, células

hospedadoras de mamífero, para la secreción óptima de un anticuerpo inmunológicamente activo y correctamente plegado. Como ejemplos de células hospedadoras de mamífero para la expresión de anticuerpos recombinantes de la divulgación se incluyen células de Ovario de Hámster Chino (células CHO) (incluyendo células CHO sin DHFR, descritas en Urlaub y Chasin, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216-4220, utilizadas con un marcador de selección de DHFR, por ejemplo, como se describe en Kaufman y Sharp, 1982, Mol. Biol. 159: 601-621), células de mieloma NS0, células COS, células 293 y células SP2/0. Cuando se introducen vectores de expresión recombinantes que codifican genes de anticuerpo en células hospedadoras de mamífero, los anticuerpos se producen cultivando las células hospedadoras durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la expresión del anticuerpo en las células hospedadoras o la secreción del anticuerpo en el medio de cultivo en el que se desarrollan las células hospedadoras. Los anticuerpos pueden recuperarse del medio de cultivo utilizando métodos convencionales de purificación de proteínas. También pueden utilizarse células hospedadoras para producir partes de anticuerpos intactos, tales como fragmentos Fab o moléculas scFv. Se entiende que las variaciones en el procedimiento anterior se encuentran dentro del alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, puede ser deseable transfectar una célula hospedadora con ADN que codifica bien la cadena pesada o la cadena ligera (pero no las dos) de un anticuerpo anti HER2 de la presente divulgación.

También puede utilizarse tecnología de ADN recombinante para retirar algunos o todos los ADN que codifican cualquiera o las dos cadenas ligera y pesada que no son necesarios para la unión con HER2. Las moléculas expresadas a partir de dichas moléculas de ADN truncadas también quedan incluidas por los anticuerpos de la divulgación.

Además, pueden producirse anticuerpos bifuncionales en los que una cadena pesada y una ligera son un anticuerpo de la divulgación y la otra cadena pesada y ligera son específicas para un antígeno distinto de HER2 entrecruzando un anticuerpo de la divulgación con un segundo anticuerpo mediante métodos de entrecruzamiento químicos convencionales. Los anticuerpos bifuncionales también pueden prepararse expresando un ácido nucleico modificado por ingeniería genética para codificar un anticuerpo bifuncional.

En determinadas realizaciones, pueden producirse anticuerpos específicos dobles, es decir, anticuerpos que se unen a HER2, y a un antígeno no relacionado, utilizando el mismo sitio de unión, mutando restos de aminoácidos en las CDR de cadena ligera y/o de cadena pesada. En diversas realizaciones, pueden producirse anticuerpos específicos dobles que se unen a dos antígenos, tales como HER2 y VEGF, mutando restos de aminoácidos en la periferia del sitio de unión con el antígeno. (Bostrom et al., 2009, Science 323: 1610-1614). Los anticuerpos funcionales dobles pueden prepararse expresando un ácido nucleico modificado por ingeniería genética para codificar un anticuerpo específico doble.

Para la expresión recombinante de un anticuerpo anti HER2 de la divulgación, la célula hospedadora puede transfectarse conjuntamente con dos vectores de expresión de la divulgación, codificando el primer vector un polipéptido derivado de cadena pesada y codificando el segundo vector un polipéptido derivado de cadena ligera. Típicamente, cada uno de los dos vectores contiene un marcador de selección distinto. Como alternativa, puede utilizarse un solo vector que codifique los polipéptidos tanto de cadena ligera como de cadena pesada.

Una vez que se genera un ácido nucleico que codifica una o más partes de trastuzumab o de un anticuerpo anti HER2 con secuencias CDR relacionadas con las secuencias CDR de trastuzumab, pueden introducirse alteraciones o mutaciones adicionales en la secuencia codificante, por ejemplo, para generar ácidos nucleicos que codifiquen anticuerpos con secuencias CDR diferentes, anticuerpos con afinidad reducida por el receptor de Fc, o anticuerpos de diferentes subclases.

Los anticuerpos anti HER2 de la divulgación también pueden producirse por síntesis química (por ejemplo, por los métodos descritos en Solid Phase Peptide Synthesis, 2ª ed., 1984 The Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.). También pueden generarse anticuerpos variantes utilizando una plataforma celular (véase, por ejemplo, Chu et al., Biochemia n.º 2, 2001 (Roche Molecular Biologicals)).

Una vez que un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se ha producido por expresión recombinante, este puede purificarse mediante cualquier método conocido en la técnica para la purificación de una molécula de inmunoglobulina, por ejemplo, por cromatografía (por ejemplo, cromatografía de intercambio iónico, de afinidad, particularmente, por afinidad por HER2 después de la selección de Proteína A o Proteína G, y cromatografía de columna por clasificación por tamaño), centrifugación, solubilidad diferencial, o por cualquier otra técnica convencional para la purificación de proteínas. Adicionalmente, para facilitar la purificación, los anticuerpos anti HER2 de la presente divulgación, o sus fragmentos, pueden fusionarse con secuencias polipeptídicas heterólogas descritas en el presente documento o, de lo contrario, conocidas en la técnica.

Una vez aislado, un anticuerpo anti HER2 puede, si se desea, purificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (Véase, por ejemplo, Fisher, Laboratory Techniques In Biochemistry And Molecular Biology (Work y Burdon, eds., Elsevier, 1980)), o mediante cromatografía de filtración en gel en una columna SuperdexTM75 (Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Suecia).

7.3. Actividades biológicas de los anticuerpos anti HER2

En determinadas realizaciones, los anticuerpos anti HER2 de la divulgación tienen determinadas actividades biológicas, tales como competición con trastuzumab por la unión con HER2 o neutralización de la actividad de HER2.

Por consiguiente, en determinadas realizaciones, los anticuerpos anti HER2 de la divulgación compiten con trastuzumab por la unión con HER2. La capacidad de competir por la unión con HER2 puede ensayarse utilizando un ensayo de competición. Los anticuerpos anti HER2 de la divulgación pueden titularse en PBS-BSA y ensayarse con respecto a su capacidad para bloquear la unión de una concentración particular de trastuzumab biotinilado (por ejemplo, 40 nM) con el dominio extracelular de HER2 ("HER2-ECD") inmovilizado en placas de microcirculación (por ejemplo, incubando 5 µg/ml de HER2-ECD en bicarbonato de amonio 50 mM, pH 9,3 durante una noche a 4 °C). Después de 1 h de incubación con el anticuerpo, la placa se lava con PBS-Tween y se añade conjugado de Estreptavidina/HRP (Streptavidin-POD, Roche Molecular Biochemicals) durante 30 min. Las placas se lavan de nuevo con PBS-Tween y se ensaya la unión de HRP utilizando sustrato ABTS/H₂O₂ (Kirkegaard & Perry Laboratories) y se controla la absorbancia a 405 nm. La absorbancia 405 nm se representa gráficamente frente a la concentración del anticuerpo anti HER2 originalmente añadido al pocillo. Las curvas sigmoideas se ajustan a una ecuación de cuatro parámetros mediante análisis de regresión no lineal (Marquardt, J. Soc. Indust. Appl. Math. 11: 431-441 (1963)); la concentración del anticuerpo anti HER2 necesaria para dar una señal máxima media en el ensayo (CI₅₀) puede calcularse a partir de las curvas. Las variaciones en este ensayo de competición también pueden utilizarse para ensayar la competición entre un anticuerpo anti HER2 de la divulgación y trastuzumab. Por ejemplo, en determinados aspectos, el anticuerpo anti HER2 se utiliza como un anticuerpo de referencia y trastuzumab se utiliza como un anticuerpo de ensayo.

Adicionalmente, en lugar de HER2 soluble, puede utilizarse HER2 unido a membrana expresado en la superficie de la célula (por ejemplo células de mamíferos) en cultivo.

En la técnica se conocen y pueden emplearse otros formatos para realizar ensayos de competición, tales como, por ejemplo, el Ensayo Homogéneo de Proximidad de Luminiscencia Amplificada ("Alpha", *Amplified Luminescence Proximity Homogeneous Assay*, por ejemplo, el ensayo AlphaLISA).

El ensayo AlphaLISA es un proceso de exploración análogo al ensayo ELISA, que implica la fijación de un anticuerpo de captura con un soporte en fase sólida, después de lo cual las muestras que contienen el antígeno se añaden a una matriz o tampón adaptado para minimizar la fijación a la fase sólida. En el AlphaLISA, se captura un analito mediante un anticuerpo biotinilado unido a perlas donantes cubiertas con estreptavidina y un segundo anticuerpo se conjuga con perlas aceptoras AlphaLISA. La unión de los dos anticuerpos con el analítico pone en contacto a las perlas donantes y aceptoras. La radiación láser de las perlas donantes a 680 nm genera un flujo de oxígeno singlete, desencadenando una cascada de eventos químicos en perlas aceptoras adyacentes, lo que produce una emisión quimioluminiscente a 615 nm. En inmunoensayos AlphaLISA competitivos, se utiliza un analito biotinilado unido a perlas donantes cubiertas con estreptavidina con un anticuerpo conjugado con perlas aceptoras AlphaLISA. El AlphaLISA también puede utilizarse para determinar la afinidad de unión de variantes individuales, por ejemplo, anticuerpos anti HER2 o fragmentos de unión a anticuerpos de la divulgación, con HER2. Véase, por ejemplo, Ullman et al., *Clinical Chemistry* 42, n.º. 9: 1518-1526, 1996.

En otros aspectos, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación inhibe (o neutraliza) la actividad de HER2 en una serie de ensayos *in vitro*, tales como proliferación celular, fosforilación de tirosina, inhibición de la unión de heregulina y apoptosis. Por ejemplo, en una realización, el anticuerpo anti HER2 se ensaya con respecto a la capacidad de inhibir el crecimiento de células tumorales de cáncer mamario humano SK-BR-3. (Véase, la Patente de Estados Unidos n.º 6.577.171). En particular, las células SK-BR-3 se cultivan en una mezcla 1:1 de medio F12 y DMEM complementado con suero bovino fetal al 10 %, glutamina y estreptomina-penicilina. Las células SK-BR-3 se siembran en una placa de cultivo celular de 35 mm (placa de 2 ml/35 mm) a una densidad de 20.000 células y a la placa se añaden de 0,5 a 30 µg/ml de anticuerpo anti HER2. Después de seis días, se cuenta el número de células que hay en los pocillos utilizando un contador electrónico COULTER™ y se compara con el número de células que hay en los pocillos no tratados. Los anticuerpos que inhiben el crecimiento de células SK-BR-3 en aproximadamente 20-100 %, y preferentemente en aproximadamente 50-100 % pueden seleccionarse como anticuerpos inhibidores del crecimiento.

En varias realizaciones, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación reduce la unión de trastuzumab marcado en al menos 30 %, en al menos 40 %, en al menos 50 %, en al menos 60 %, en al menos 70 %, en al menos 80 %, en al menos 90 %, en al menos 95 % en al menos 99 % o en un porcentaje que varía entre cualquiera de los valores anteriores (por ejemplo, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación reduce la unión de trastuzumab marcado en un 50 % a 70 %) cuando el anticuerpo anti HER2 se utiliza a una concentración de 0,08 µg/ml, 0,4 µg/ml, 2 µg/ml, 10 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml o a una concentración que varía entre cualquiera de los valores anteriores (por ejemplo, a una concentración que varía de 2 µg/ml a 10 µg/ml).

En determinadas realizaciones, la actividad ensayada es la fosforilación de la tirosina quinasa receptora HER2. En realizaciones particulares, el ensayo explora anticuerpos anti HER2 para la inhibición de la estimulación por heregulina de la fosforilación de la tirosina p180 en células MCF7. Específicamente, las células MCF7 se siembran en placas de 24 pocillos y un anticuerpo a ensayar se añade a cada pocillo y se incuba con las células durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la etapa de incubación, se añade rHRG $\beta_{1177-244}$ a cada pocillo a una concentración final de 0,2 nM y la incubación continúa durante 8 minutos. Después, se aspiran los medios de cada pocillo y se detienen las reacciones con la adición de 100 μ l de tampón de muestra SDS (SDS al 5 %, DTT 25 mM, y Tris-HCl 25 mM, pH 6,8). Después, cada muestra se somete a electroforesis en un gradiente en gel de 4-12 % (Novex) y a continuación se transfiere electroforéticamente a una membrana de difluoruro de polivinilideno. Se desarrollan inmunotransferencias antifosforotirosina (1 μ g/ml) y se cuantifica la intensidad de la banda reactiva predominante a $M_r \sim 180.000$ por densitometría reflectante.

En diversas realizaciones, la actividad del anticuerpo anti HER2 se ensaya mediante la inhibición de la unión de heregulina con células tumorales mamarias MCF7. Las células MCF7 se cultivan en placas de 24 pocillos y después se ponen en hielo. A cada pocillo se añade un anticuerpo anti HER2 y se incuba durante 30 minutos. Después se añade rHRG $\beta_{1177-244}$ (25 pM) marcado con 125 I y la incubación continúa durante 4 a 16 horas. Se preparan curvas de respuesta a la dosis y se calcula un valor CI_{50} para el anticuerpo anti HER2. En determinadas realizaciones, el anticuerpo que bloquea la activación del ligando de un receptor de EGF tendrá una CI_{50} para la inhibición de la unión de heregulina con células MCF7 en el ensayo de aproximadamente 100 nM o menor, tal como de aproximadamente 75 nM o menor, tal como de aproximadamente 50 nM o menor, tal como de aproximadamente 25 nM o menor, tal como de aproximadamente 10 nM o menor, o tal como de aproximadamente 1 nM o menor.

En otras realizaciones, la actividad del anticuerpo anti HER2 se ensaya por inducción de la apoptosis. En determinadas realizaciones, se utiliza un ensayo para la captación de yoduro de propidio utilizando células BT474 para identificar anticuerpos que inducen la apoptosis. Células BT474 (de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Rockville, Md.)) se cultivan en Medio de Eagle Modificado con Dulbecco: F12 Ham (50:50) complementado con FBS termoinactivado al 10 % (Hyclone) y L-glutamina 2 mM. Las células BT474 se siembran en placas de 100x20 mm a una densidad de 3×10^6 y se deja que se fijen durante toda la noche. Después se elimina el medio y se reemplaza con medio reciente solo o con medio que contiene 10 μ g/ml de anticuerpo. Después de una incubación de 3 días, las monocapas se lavan con PBS y se desprenden por tripsinización. Las células se centrifugan a 1200 rpm durante 5 minutos a 4 °C, y el sedimento se resuspende en tampón de unión Ca^{2+} enfriado con hielo 3 ml (Hepes 10 mM, pH 7,4, NaCl 140 mM, $CaCl_2$ 2,5 mM) y se divide en alícuotas en tubos de 12x75 con tapón de filtro de 35 mm (1 ml por tubo, 3 tubos por grupo de tratamiento) para retirar los grumos celulares. Después, los tubos recibieron yoduro de propidio 10/ μ g/ml y las muestras se analizaron por citometría de flujo. Los anticuerpos que inducen niveles estadísticamente significativos de muerte celular, como se determina mediante captación de yoduro de propidio con respecto al control, son anticuerpos inductores de apoptosis.

Como alternativa, se usó un ensayo de unión a anexina utilizando células BT474 para identificar anticuerpos inductores de apoptosis. En este ensayo, las células crecieron y se trataron como se detalla en el párrafo anterior. Después, los tubos recibieron anexina marcada (por ejemplo anexina V-FTIC) (1 μ g/ml) y después se ensayaron por citometría de flujo. En otras realizaciones, se usó un ensayo de tinción de ADN utilizando células BT474 para identificar anticuerpos anti HER2 que inducen la apoptosis. Las células BT474 que se habían cultivado y tratado como se detalla en el párrafo anterior se incubaron con HOECHST 33342™ 9 μ g/ml durante 2 horas a 37 °C, y después se analizaron por citometría de flujo. Los anticuerpos que indujeron un cambio de 2 veces mayor en el porcentaje de células apoptóticas en comparación con las células no tratadas, son anticuerpos inductores de apoptosis.

En la técnica se conocen y pueden emplearse otros formatos para ensayos de neutralización de HER2.

En diversas realizaciones, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación neutraliza HER2 en un porcentaje de al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % o un porcentaje que varía entre cualquiera de los valores anteriores (por ejemplo, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación neutraliza la actividad de HER2 del 50 % al 70 %) cuando el anticuerpo anti HER2 se utiliza a una concentración de 2 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 20 ng/ml, 0,1 μ g/ml, 0,2 μ g/ml, 1 μ g/ml, 2 μ g/ml, 5 μ g/ml, 10 μ g/ml, 20 μ g/ml, o a una concentración que varía entre cualquiera de los valores anteriores (por ejemplo, a una concentración que varía de 1 μ g/ml a 5 μ g/ml).

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación es al menos 0,7 veces tan eficaz, 0,8 veces tan eficaz, al menos 0,9 veces tan eficaz, al menos 1 vez tan eficaz, al menos 1,1 veces tan eficaz, al menos 1,25 veces tan eficaz, al menos 1,5 veces tan eficaz, al menos 2 veces tan eficaz, al menos 5 veces tan eficaz, al menos 10 veces tan eficaz, al menos 20 veces tan eficaz, al menos 50 veces tan eficaz, al menos 100 veces tan eficaz, al menos 200 veces tan eficaz, al menos 500 veces tan eficaz, al menos 1000 veces tan eficaz como trastuzumab neutralizando a HER2, o tiene una eficacia para neutralizar a HER2 con respecto a trastuzumab que varía entre cualquier par de los valores anteriores (por ejemplo, de 0,9 veces a 5 veces tan eficaz como trastuzumab o de 2 veces a 50 veces tan eficaz como trastuzumab neutralizando a HER2).

7.4. Propiedades cinéticas de los anticuerpos anti HER2

En determinadas realizaciones, los anticuerpos anti HER2 de la divulgación tienen una alta afinidad de unión por HER2. En realizaciones específicas, los anticuerpos anti HER2 de la presente divulgación tienen constantes de velocidad de asociación (valores k_{on} o k_a), constantes de velocidad de disociación (valores k_{off} o k_d), constantes de afinidad (valores K_A), constantes de disociación (valores K_D) y/o valores CI_{50} , específicos. En varias realizaciones, las constantes de unión para la interacción de los anticuerpos anti HER2 con el dominio extracelular del receptor HER2 (p185^{HER2-ECD}) pueden determinarse utilizando resonancia de plasmón superficial de acuerdo con el método desvelado en Karlsson et al. (1991) J. Immunol. Methods 145: 229-240. En determinados aspectos, dichos valores se seleccionan de las siguientes realizaciones.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se une a HER2 con una K_A (k_{on}/k_{off}) de al menos $10^8 M^{-1}$, al menos $4 \times 10^8 M^{-1}$, al menos $10^9 M^{-1}$, al menos $4 \times 10^9 M^{-1}$, al menos $10^{10} M^{-1}$, al menos $4 \times 10^{11} M^{-1}$, al menos $10^{11} M^{-1}$, al menos $4 \times 10^{12} M^{-1}$, al menos $10^{12} M^{-1}$, al menos $4 \times 10^{13} M^{-1}$, al menos $10^{13} M^{-1}$, al menos $4 \times 10^{14} M^{-1}$, al menos $10^{14} M^{-1}$, al menos $4 \times 10^{15} M^{-1}$, al menos $10^{15} M^{-1}$, o con una K_A de cualquier intervalo entre cualquier par de los valores anteriores (por ejemplo, de $4 \times 10^8 M^{-1}$ a $4 \times 10^{13} M^{-1}$ o de $4 \times 10^{12} M^{-1}$ a $4 \times 10^{15} M^{-1}$).

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se une a HER2 con una K_D (k_{off}/k_{on}) de $5 \times 10^{-8} M$ o menor, de $10^{-8} M$ o menor, de $5 \times 10^{-9} M$ o menor, de $10^{-9} M$ o menor, de $5 \times 10^{-10} M$ o menor, $10^{-10} M$ o menor, $5 \times 10^{-11} M$ o menor, $10^{-11} M$ o menor, $4 \times 10^{-12} M$ o menor, $10^{-12} M$ o menor, $5 \times 10^{-13} M$ o menor, $10^{-13} M$ o menor, $5 \times 10^{-14} M$ o menor, $10^{-14} M$ o menor, $5 \times 10^{-15} M$ o menor, $10^{-15} M$ o menor, o con una K_D de cualquier intervalo entre cualquier par de los valores anteriores (por ejemplo, $5 \times 10^{-11} M$ a $5 \times 10^{-13} M$ o $5 \times 10^{-12} M$ a $10^{-15} M$).

En realizaciones específicas, el valor K_D (k_{off}/k_{on}) se determina mediante ensayos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, ELISA, calorimetría de titulación isotérmica (CTI), ensayo de polarización fluorescente o mediante cualquier otro biodetector tal como BIAcore.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se une a HER2 e inhibe el crecimiento celular a una CI_{50} menor que 3 nM, menor que 2 nM, menor que 1 nM, menor que 0,5 nM, menor que 0,2 nM, menor que 0,1 nM, menor que 0,05 nM, menor que 0,02 nM, menor que 0,01 nM, menor que 0,005 nM, menor que 0,002 nM, menor que 0,001 nM, menor que $5 \times 10^{-4} nM$, menor que $2 \times 10^{-4} nM$, menor que $1 \times 10^{-4} nM$, menor que $5 \times 10^{-5} nM$, menor que $2 \times 10^{-5} nM$, menor que $1 \times 10^{-4} nM$, menor que $5 \times 10^{-6} nM$, menor que $2 \times 10^{-6} nM$, menor que $1 \times 10^{-6} nM$, menor que $5 \times 10^{-7} nM$, menor que $2 \times 10^{-7} nM$, menor que $1 \times 10^{-7} nM$, o con una CI_{50} de cualquier intervalo entre cualquier par de los valores anteriores (por ejemplo, de 0,02 nM a $2 \times 10^{-5} nM$, o de $5 \times 10^{-5} nM$ a $1 \times 10^{-7} nM$). La CI_{50} puede medirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, ELISA.

En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se une a HER2 a una concentración eficaz mínima (CE_{50}) menor que 10 nM, menor que 9 nM, menor que 8 nM, menor que 7 nM, menor que 6 nM, menor que 5 nM, menor de 4 nM, menor de 3 nM, menor de 2 nM, menor de 1 nM, menor de 0,5 nM, menor de 0,2 nM, menor de 0,1 nM, menor de 0,05 nM, menor de 0,02 nM, menor de 0,01 nM, menor de 0,005 nM, menor de 0,002 nM, menor de 0,001 nM, menor de $5 \times 10^{-4} nM$, menor de $2 \times 10^{-4} nM$, menor de $1 \times 10^{-4} nM$, menor de $5 \times 10^{-5} nM$, menor de $2 \times 10^{-5} nM$, menor de $1 \times 10^{-5} nM$, menor de $5 \times 10^{-6} nM$, menor de $2 \times 10^{-6} nM$, menor de $1 \times 10^{-6} nM$, menor de $5 \times 10^{-7} nM$, menor de $2 \times 10^{-7} nM$, menor de $1 \times 10^{-7} nM$, o con una CE_{50} de cualquier intervalo entre cualquier par de los valores anteriores (por ejemplo, de 5 nM a $5 \times 10^{-2} nM$, o de $1 \times 10^{-4} nM$ a $1 \times 10^{-7} nM$). La CE_{50} puede medirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, ensayo de unión de competición FACS.

En determinadas realizaciones, las propiedades cinéticas de un anticuerpo de la divulgación son comparables a, o mejoradas con respecto a, trastuzumab en un ensayo comparable. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se une a HER2 con una velocidad k_{on} que varía de aproximadamente 0,5x a 1000x de la k_{on} de trastuzumab, por ejemplo una k_{on} de 0,75 de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 1 x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 1,1x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 1,2x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 1,3x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 1,4x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 1,5x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 1,6x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 1,6x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 1,7x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 1,8x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 1,9x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 2x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 2,25x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 2,5x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 2,75x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 3x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 4x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 5x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 6x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 7x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 8x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 9x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 10x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 15x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 20x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 50x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 75x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 100x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 150x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 200x de la k_{on} de trastuzumab, o una k_{on} que varía entre cualquier par de los valores anteriores, por ejemplo, una k_{on} de 2x-75x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 5x-100x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 0,05x-1000x de la k_{on} de trastuzumab, una k_{on} de 0,75x-250x de la k_{on} de trastuzumab, etc.

En diversas realizaciones, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se une a HER2 con una velocidad k_{off} que varía de aproximadamente 0,001x a aproximadamente 3x de la k_{off} de trastuzumab, por ejemplo una k_{off} de 0,002x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 0,003x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 0,004x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 0,005x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 0,006x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 0,0075x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 0,01x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 0,025x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 0,05x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 0,075x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 0,1x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 0,25x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 0,5x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 0,75x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 1x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 1,25x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 1,5x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 1,75x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 2x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 2,25x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 2,5x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 3x de la k_{off} de trastuzumab, o una k_{off} que varía entre cualquier par de los valores anteriores, por ejemplo, una k_{off} de 0,01x a 1,25x de la k_{off} de trastuzumab, una k_{off} de 0,05x a 2,5x de la k_{off} de trastuzumab, o una k_{off} de 0,006x a 0,1x de la k_{off} de trastuzumab, etc.

En otras realizaciones, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se une a HER2 con una K_A (k_{on}/k_{off}) que varía de aproximadamente 0,25x a aproximadamente 1000x de la K_A de trastuzumab, por ejemplo una K_A de 0,5x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 0,75 de la K_A de trastuzumab, una K_A de 1x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 2x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 3x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 4x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 5x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 10x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 15x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 20x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 30x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 40x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 50x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 75x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 100x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 200x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 250x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 300x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 350x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 400x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 500x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 750x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 100x de la K_A de trastuzumab, o una K_A que varía entre cualquier par de los valores anteriores, por ejemplo, una K_A de 0,75x a 100x de la K_A de trastuzumab, una K_A de 10x a 50x de la K_A de trastuzumab, o una K_A de 5x a 50x de la K_A de trastuzumab, etc.

En otras realizaciones más, un anticuerpo anti Her2 de la divulgación se une a HER2 con una K_D (k_{off}/k_{on}) que varía de aproximadamente 0,001x a 10x de la K_D de trastuzumab, o por ejemplo una K_D de 0,001x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,002x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,003x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,004x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,005x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,0075x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,01x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,025x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,05x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,075x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,1x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,2x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,3x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,4x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,5x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,75x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 1x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 1,5x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 2x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 3x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 4x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 5x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 7.5x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 10x de la K_D de trastuzumab, o una K_D que varía entre cualquier par de los valores anteriores, por ejemplo, una K_D de 0,001x o 0,5x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,1x a 4x de la K_D de trastuzumab, una K_D de 0,05 a 1x de la K_D de trastuzumab, etc.

En determinadas realizaciones, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se une a HER2 e inhibe el crecimiento celular o neutraliza la actividad de HER2 a un valor de CI_{50} que varía de aproximadamente 0,001x a 10x de la CI_{50} de trastuzumab, por ejemplo a un valor CI_{50} de 0,01x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 0,05x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 0,1x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 0,2x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 0,3x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 0,4x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 0,5x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 0,6x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 0,7x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 0,8x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 0,9x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 1x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 1,5x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 2x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 3x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 4x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 5x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 7,5x de la CI_{50} de trastuzumab, a una CI_{50} de 10x de la CI_{50} de trastuzumab, o una CI_{50} que varía entre cualquier par de los valores anteriores, por ejemplo, una CI_{50} de 0,01 a 0,2 de la CI_{50} de trastuzumab, una CI_{50} de 0,1x a 1,5x de la CI_{50} de trastuzumab, una CI_{50} de 0,2x a 2x de la CI_{50} de trastuzumab, etc. En determinadas realizaciones, una sola sustitución en la CDR puede producir las diferencias anteriores en la CI_{50} en comparación con trastuzumab, mientras que un anticuerpo anti HER2 de la divulgación puede comprender dicha sustitución y hasta 16 sustituciones adicionales en la CDR en comparación con trastuzumab.

7.5. Expresión mejorada de los anticuerpos anti HER2

En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona anticuerpos anti HER2 que tienen expresión mejorada en comparación con trastuzumab. La presente divulgación proporciona anticuerpos anti HER2 que tienen una sola o múltiples sustituciones de aminoácidos en sus CDR y/o regiones marco conservadas en comparación con las CDR y/o las regiones marco conservadas de trastuzumab, donde al menos una sustitución mejora la expresión del anticuerpo en comparación con trastuzumab. En determinadas realizaciones, la expresión mejorada es un aumento en los niveles de expresión total. En otras realizaciones, la expresión mejorada produce una población de anticuerpos más homogénea con respecto al peso molecular, glucosilación u otras propiedades de la molécula. Sin

querer limitarse a ninguna teoría, la mejora en los niveles de expresión puede dar como resultado una mejora en el plegamiento, una reducción de la glucosilación (por ejemplo, debido a la eliminación de un sitio de glucosilación) y/o una proteólisis reducida (por ejemplo, debido a la eliminación de un motivo de reconocimiento de proteasas) en comparación con trastuzumab.

En determinadas realizaciones, la expresión de un anticuerpo anti HER2 de la divulgación puede ser al menos 10 % mayor, al menos 20 % mayor, al menos 30 % mayor, al menos 40 % mayor, al menos 50 % mayor, al menos 75 % mayor, al menos 100 % mayor, al menos 125 % mayor, al menos 150 % mayor o al menos 200 % mayor que la expresión de trastuzumab en cualquier célula hospedadora procariota o eucariota determinada (por ejemplo, célula de levadura, de insecto o de mamífero) como se describe en la Sección 7.2 anterior. En determinadas realizaciones, la expresión de un anticuerpo anti HER2 de la divulgación puede aumentarse con respecto a la de trastuzumab en cualquier célula hospedadora procariota o eucariota determinada (por ejemplo, célula de levadura, de insecto o de mamífero) en un intervalo entre cualquiera de los valores anteriores, por ejemplo, 20 %-75 % mayor, 50 %-100 % mayor, 30 %-125 % mayor, o similar. En diversas realizaciones específicas, la célula hospedadora es una célula de *E. coli*, Sf9, *S. cerevisiae*, o CHO.

En otras realizaciones, la homogeneidad de un anticuerpo anti HER2 de la divulgación después de la expresión en una célula hospedadora procariota o eucariota (por ejemplo, levadura, insecto o mamífero) (como se describe en la sección 7.2 anterior) y, opcionalmente, el aislamiento y/o purificación (por ejemplo, mediante pases sobre una columna de afinidad) puede ser al menos 10 % mayor, al menos 20 % mayor, al menos 30 % mayor, al menos 40 % mayor, al menos 50 % mayor, al menos 60 % mayor, al menos 70 % mayor, al menos 80 % mayor, al menos 90 % mayor, al menos 100 % mayor, al menos 125 % mayor, al menos 150 % mayor o al menos 200 % mayor que la homogeneidad de trastuzumab cuando se expresa en la misma célula hospedadora sometida al mismo tratamiento (por ejemplo aislamiento y/o purificación). En determinadas realizaciones, la homogeneidad de un anticuerpo anti HER2 de la divulgación puede aumentarse con respecto a la de trastuzumab en un intervalo que varía entre cualquiera de los valores anteriores, por ejemplo, 20 %-80 % mayor, 50 %-100 % mayor, 30 %-125 % mayor o similar. En varias realizaciones específicas, la célula hospedadora es *E. coli*, Sf9, *S. cerevisiae*, o CHO y la homogeneidad se ensaya en una composición después de que el anticuerpo anti HER2 se purifique, de tal manera que diversas especies de anticuerpo anti HER2 en la composición representan al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % o al menos 95 % de las proteínas en la composición.

La presente divulgación proporciona adicionalmente métodos de exploración de anticuerpos anti HER2 para la expresión mejorada con respecto a trastuzumab. En realizaciones específicas, los métodos comprenden las etapas de (a) determinar una cantidad de un anticuerpo anti HER2 o de un fragmento que se une a un anticuerpo anti HER2 que se expresa en la célula hospedadora; y (b) comparar la cantidad de anticuerpo anti HER2 o de fragmento que se une a anti HER2 que se produce en la célula hospedadora, con una cantidad de trastuzumab que se produce en la célula hospedadora.

En la técnica se conocen métodos para ensayar la expresión de anticuerpos mejorada. En determinadas realizaciones, una mejora en la expresión de un anticuerpo se ensaya de acuerdo con los métodos indicados en la Sección 7.1 anterior.

7.6. Respuesta inmunoadaptativa aumentada de anticuerpos anti HER2

Como se describe en la Sección 4, se ha mostrado que la terapia con el anticuerpo anti HER2 induce regresión tumoral de tumores que expresan HER2. El mecanismo de regresión tumoral con terapia anti HER2 incluye la inducción de la respuesta inmunoadaptativa, es decir, un aumento en la respuesta inmunitaria innata contra células tumorales que expresan HER2. Véase Park et al., 2010, Cancer Cell 18: 160-170,

En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona anticuerpos anti HER2 que producen una mayor respuesta inmunoadaptativa de trastuzumab. Por consiguiente, la presente divulgación proporciona anticuerpos anti HER2 que tienen sustituciones de aminoácidos sencillas o múltiples en sus CDR y/o regiones marco conservadas en comparación con las CDR y/o regiones marco conservadas de trastuzumab, donde al menos una sustitución produce una respuesta inmunoadaptativa aumentada inducida por el anticuerpo en comparación con trastuzumab.

En determinadas realizaciones, los anticuerpos anti HER2 de la divulgación inducen una respuesta inmunoadaptativa que es al menos 10 % mayor, al menos 20 % mayor, al menos 30 % mayor, al menos 40 % mayor, al menos 50 % mayor, al menos 75 % mayor, al menos 100 % mayor, al menos 125 % mayor, al menos 150 % mayor o al menos al menos 200 % mayor que la respuesta inmunoadaptativa inducida por trastuzumab. En determinadas realizaciones, la respuesta inmunoadaptativa inducida por un anticuerpo anti HER2 de la divulgación es mayor que la respuesta inmunoadaptativa inducida por trastuzumab en una cantidad que varía entre cualquiera de los valores anteriores, por ejemplo 20 %-75 % mayor, 50 %-100 % mayor, 30 %-125 % mayor, o similar.

7.7. Estabilidad aumentada de los anticuerpos anti HER2

En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona anticuerpos anti HER2 que tienen estabilidad proteica aumentada en comparación con trastuzumab. La presente divulgación proporciona anticuerpos anti HER2 que tienen sustituciones de aminoácidos sencilla o múltiples en sus CDR y/o regiones marco conservadas, en comparación con las CDR y/o regiones marco conservadas de trastuzumab, donde al menos una sustitución produce una estabilidad aumentada del anticuerpo en comparación con trastuzumab. En determinadas realizaciones, la estabilidad aumentada es después del almacenamiento del anticuerpo. En otras realizaciones, la estabilidad aumentada es debido a una resistencia a la degradación por proteasas y similar.

En determinadas realizaciones, la estabilidad de un anticuerpo anti HER2 de la divulgación puede ser al menos 10 % mayor, al menos 20 % mayor, al menos 30 % mayor, al menos 40 % mayor, al menos 50 % mayor, al menos 75 % mayor, al menos 100 % mayor, al menos 125 % mayor, al menos 150 % mayor o al menos 200 % mayor que la estabilidad de trastuzumab. En determinadas realizaciones, la estabilidad de un anticuerpo anti HER2 de la divulgación está aumentada en relación con la estabilidad de trastuzumab en un intervalo entre cualquiera de los valores anteriores, por ejemplo, 20 %-75 % mayor, 50 %-100 % mayor, 30 %-125 % mayor, o similar. En determinados aspectos, la estabilidad de un anticuerpo anti HER2 de la divulgación en una muestra es mayor que la estabilidad de trastuzumab en una muestra donde las muestras son sustancialmente idénticas (por ejemplo, ambas están en composiciones farmacéuticas que contienen los mismos ingredientes) y/o se procesan o manipulan sustancialmente de la misma manera (por ejemplo, se almacenan en las mismas condiciones de temperatura y humedad durante el mismo periodo de tiempo).

En determinados aspectos, la estabilidad aumentada de un anticuerpo anti HER2 de la divulgación es un aumento de la semivida. Una semivida aumentada puede producirse por una disminución en la oxidación de aminoácidos (por ejemplo debido a que un resto de aminoácido susceptible a oxidación, tal como metionina, cisteína o triptófano, se ha sustituido en una CDR o FR con respecto a trastuzumab). Una semivida aumentada también puede producirse por una disminución en la ciclación de aminoácidos (por ejemplo debido a que un resto de aminoácido susceptible a ciclación, tal como asparagina o ácido glutámico) se ha sustituido en una CDR o FR con respecto a trastuzumab. Una semivida aumentada también puede producirse por la eliminación de un motivo de aminoácido reconocido por proteasas que puede estar en purificaciones de anticuerpo a niveles residuales. El aumento de la semivida o la disminución de la oxidación, ciclación o niveles de proteólisis con respecto a trastuzumab pueden ser de al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 75 %, al menos 100 %, al menos 125 %, al menos 150 % o al menos 200 %. En determinadas realizaciones, el aumento de la semivida o la disminución de la oxidación, ciclación o niveles de proteólisis con respecto a trastuzumab está en un intervalo entre cualquiera de los valores anteriores, por ejemplo, 20 %-75 % mayor, 50 %-100 % mayor, 30 %-125 % mayor, o similar.

La presente divulgación proporciona adicionalmente métodos para explorar anticuerpos anti HER2 para la estabilidad aumentada con respecto a trastuzumab. En realizaciones específicas, los métodos comprenden las etapas de: (a) determinar la cantidad de anticuerpo anti HER2 de longitud completa o fragmento que se une a anti HER2 en una primera muestra; y (b) comparar la cantidad de anticuerpo anti HER2 de longitud completa o fragmento que se une a anti HER2 en la primera muestra con una cantidad de trastuzumab de longitud completa en una segunda muestra.

En la técnica se conocen métodos para ensayar la estabilidad de los anticuerpos. En determinadas realizaciones, se ensaya un aumento en la estabilidad del anticuerpo de acuerdo con los métodos mencionados en la Sección 7.1 anterior.

7.8. Inmunogenicidad reducida de los anticuerpos anti HER2

En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona anticuerpos anti HER2 que tienen inmunogenicidad reducida en comparación con trastuzumab. La presente divulgación proporciona anticuerpos anti HER2 que tienen sustituciones de aminoácidos sencillas o múltiples en sus CDR y/o regiones marco conservadas en comparación con las CDR y/o regiones marco conservadas de trastuzumab, donde al menos una sustitución reduce la inmunogenicidad del anticuerpo en comparación con trastuzumab. En determinadas realizaciones, la inmunogenicidad reducida proviene de una o más sustituciones de aminoácidos que dan como resultado la eliminación o mitigación de uno o más de los epítotos de linfocitos T.

En determinados aspectos, los anticuerpos HER 2 de la divulgación que tienen inmunogenicidad reducida tienen actividad biológica comparable o mejorada en comparación con trastuzumab, por ejemplo, afinidad hacia HER2 o neutralización de la actividad de HER2. Dichas propiedades pueden ensayarse, por ejemplo, con los métodos descritos en la Sección 7.3 anterior.

En determinadas realizaciones, la inmunogenicidad de un anticuerpo anti HER2 de la divulgación está reducida con respecto a trastuzumab. Dichos anticuerpos generalmente tienen secuencias variantes con respecto a la región variable de cadena pesada y/o ligera en regiones correspondientes a las SEQ ID NO: 16, 27, 31, 49 y/o 69. Los

anticuerpos tendrán generalmente una, dos o tres sustituciones de aminoácidos en una o más de las secuencias correspondientes a las SEQ ID NO: 16, 27, 31, 49 y/o 69 aunque en el presente documento se contemplan hasta cuatro o cinco sustituciones en una o más de las regiones.

- 5 Como se utiliza en la presente divulgación, una variante con “inmunogenicidad reducida” se refiere a un anticuerpo anti HER2 con una secuencia variante en una región correspondiente a las SEQ ID NO: 16, 27, 31, 49 o 69, y donde un péptido tiene la secuencia variante en comparación con las SEQ ID NO: 16, 27, 31, 49 o 69 suscita una respuesta proliferativa reducida en células mononucleares de sangre periférica en comparación con un péptido de SEQ ID NO: 16, 27, 31, 49 o 69, respectivamente. Más adelante, en la Sección 9, se expone un ensayo de
10 proliferación ejemplar que puede utilizarse para evaluar la respuesta proliferativa. La respuesta proliferativa reducida puede reflejarse en términos del porcentaje de respondedores, del índice de estimulación, o ambas cosas.

En otras realizaciones, en comparación con un péptido que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 16, 27, 31, 49 o 69, la secuencia variante da como resultado al menos un 25 % de menos respondedores, al menos un 30 % de menos
15 respondedores, al menos un 25 % de menos respondedores, al menos un 35 % de menos respondedores, al menos un 40 % de menos respondedores, al menos 45 % de menos respondedores, al menos un 50 % de menos respondedores, al menos un 60 % de menos respondedores, al menos un 65 % de menos respondedores, al menos un 70 % de menos respondedores, al menos un 75 % de menos respondedores, al menos un 80 % de menos respondedores, al menos un 85 % de menos respondedores, al menos 90 % de menos respondedores, al menos un
20 95 % de menos respondedores, al menos el 100 % de menos respondedores o una reducción en respondedores en un intervalo que varía en cualquiera de los valores anteriores, por ejemplo, 25 %-75 % de menos respondedores, 50 %-90 % de menos respondedores, 60 %-100 % de menos respondedores, 70 %-90 % de menos respondedores, o similar.

25 En otras realizaciones, la secuencia variante produce un índice de estimulación que es de al menos 5 % menor, al menos 10 % menor, al menos 15 % menor, al menos 20 % menor, al menos 25 % menor, al menos 30 % menor, al menos 35 % menor, o al menos 40 % menor que el índice de estimulación suscitado por un péptido de SEQ ID NO: 16, 27, 31, 49 o 69, respectivamente, o produce una estimulación reducida en un intervalo entre cualquiera de los valores anteriores en comparación con un péptido de SEQ ID NO: 16, 27, 31, 49 o 69, por ejemplo, 5 %-20 %
30 menor, 10 %-30 % menor, 30 %-40 % menor, o similar.

Realizaciones ejemplares de anticuerpos anti HER2 con inmunogenicidad reducida en comparación con trastuzumab comprenden una o más de las sustituciones o combinaciones de sustituciones en la CDR y/o región marco conservada expuestas en las Tablas 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14. Opcionalmente, los anticuerpos anti HER2
35 con inmunogenicidad reducida en comparación con trastuzumab comprenden una o más sustituciones adicionales, tales como las mutaciones en la CDR expuestas en cualquiera de las Tablas 3, 5 y 7, en solitario o en combinación.

7.9. Conjugados de anticuerpo

40 Los anticuerpos anti HER2 de la divulgación incluyen conjugados de anticuerpos que están modificados, por ejemplo, mediante fijación covalente de cualquier tipo de molécula con el anticuerpo, tal como fijación covalente que no interfiera con la unión a HER2.

En determinados aspectos, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación puede conjugarse con un residuo efector o
45 con un marcador. La expresión “residuo efector” como se utiliza en el presente documento, incluye, por ejemplo, agentes antineoplásicos, fármacos, toxinas, proteínas biológicamente activas, por ejemplo enzimas, u otros anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, polímeros sintéticos o de origen natural, ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN y ARN), radionúclidos, particularmente radioyodo, radioisótopos, metales quelados, nanopartículas y grupos indicadores tales como compuestos fluorescentes o compuestos que pueden detectarse mediante RMN o
50 espectroscopía con resonancia de espín electrónico (RES).

En un ejemplo, los anticuerpos anti HER2 pueden conjugarse con un residuo efector, tal como un agente citotóxico, un radionúclido o residuo farmacológico para modificar una respuesta biológica determinada. El residuo efector puede ser una proteína o un polipéptido, tal como, por ejemplo y sin limitación, una toxina (tal como abrina, ricina A, exotoxina de *Pseudomonas* o toxina diftérica), una molécula de señalización (tal como α -interferón, β -interferón, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor o activador de plasminógeno tisular), un agente trombótico o un agente antiangiogénico (por ejemplo, angiostatina o endostatina) o un modificador de la respuesta biológica, tal como una citocina o un factor de crecimiento (por ejemplo, interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF),
60 factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o factor de crecimiento nervioso (NGF)).

En otro ejemplo los residuos efectores pueden ser citotoxinas o agentes citotóxicos. Los ejemplos de citotoxinas y de agentes citotóxicos incluyen taxol, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etopósido, tenopósido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorubicina, dihidroxiانترacina, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-deshidrotestosterona, glucocorticoides, procaina, tetracaína, lidocaína, propanolol, y puromicina y análogos u homólogos de los mismos.

Los residuos efectores también incluyen, pero sin limitación, antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracil decarbazina), agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, tioepa clorambucilo, melfalán, carmustina (BSNU) y lomustina (CCNU), ciclofosfamida, busulfán, dibromomanitol, estreptozocina, mitomicina C5 y platino de cisdiclorodiamina (II) (DDP) cisplatino), antraciclinas (por ejemplo, daunorrubicina (anteriormente daunomicina) y doxorrubicina), antibióticos (por ejemplo, dactinomomicina (anteriormente actinomomicina), bleomicina, mitramicina, antramycin (AMC), calicamicinas o duocarmicinas), y agentes antimitóticos (por ejemplo, vincristina y vinblastina).

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

En la materia se conocen bien técnicas para conjugar dichos residuos efectores con anticuerpos (véase, por ejemplo, Hellstrom et al, Controlled Drug Delivery, 2ª Ed., en págs. 623-53 (Robinson et al, eds., 1987)); Thorpe et al, 1982, Immunol. Rev 62: 1 19-58 y Dubowchik et al, 1999, Pharmacology and Therapeutics 83: 67- 123).

En un ejemplo, el anticuerpo anti HER2 o fragmento del mismo se fusiona mediante un enlace covalente (por ejemplo, un enlace peptídico) a través del extremo N o extremo C del anticuerpo o internamente, con una secuencia de aminoácidos de otra proteína (o parte de la misma; por ejemplo una parte de la proteína de al menos 10, 20 o 50 aminoácidos). El anticuerpo, o fragmento del mismo, puede ligarse a la otra proteína en el extremo N del dominio constante del anticuerpo. Para crear dichas fusiones, pueden utilizarse procedimientos de ADN recombinante, por ejemplo, como se describe en los documentos WO 86/01533 y EP0392745. En otro ejemplo, la molécula efectora puede aumentar la semivida *in vivo* y/o potenciar la administración de un anticuerpo a través de una barrera epitelial al sistema inmunitario. Los ejemplos de moléculas efectoras adecuadas de este tipo incluyen polímeros, albúmina, proteínas o compuestos que se unen a albúmina, tales como los descritos en el documento WO 2005/117984.

En determinados aspectos, un anticuerpo anti HER2 está conjugado con una toxina de molécula pequeña. En determinadas realizaciones ejemplares, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación está conjugado con una dolastatina o con análogos o derivados peptídicos de dolastatina, por ejemplo, una auristatina (Patentes de Estados Unidos n.º 5.635.483 y 5.780.588). El residuo farmacológico de dolastatina o auristatina puede fijarse al anticuerpo a través de su extremo N (amino), extremo C (carboxilo) o internamente (WO 02/088172). Las realizaciones de auristatina ejemplares incluyen el extremo N ligado a residuos del fármaco monometilauristatina DE y DF, como se desvela en la Patente de Estados Unidos n.º 7.498.298 (que desvela, por ejemplo, enlazadores y métodos de preparación de compuestos de monometilvalina tales como MMAE y MMAF conjugados con enlazadores).

En otras realizaciones ejemplares, las toxinas de molécula pequeña incluyen, pero sin limitación, calicamicina, maitansina (Patente de Estados Unidos n.º 5.208.020), tricoteno y CC1065. En una realización de la divulgación, el anticuerpo se conjuga con una o más moléculas de maitansina (por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moléculas de maitansina por molécula de anticuerpo). La maitansina puede, por ejemplo, convertirse en Mai-SS-Me que puede reducirse a Mai-SH3 y reaccionar con un anticuerpo (Chari et al., 1992, Cancer Research 52: 127-131) para generar un anticuerpo maitansinoide o un conjugado de fusión maitansinoide-Fc. También pueden utilizarse análogos estructurales de calicamicina que incluyen, pero sin limitación, γ_1^1 , γ_3^1 , γ_3^1 , N-acetil- γ_1^1 , PSAG y θ_1^1 (Hinman et al., 1993, Cancer Research 53: 3336-3342; Lode et al., 1998, Cancer Research 58: 2925-2928; Patente de Estados Unidos n.º 5.714.586; Patente de Estados Unidos n.º 5.712.374; Patente de Estados Unidos n.º 5.264.586; Patente de Estados Unidos n.º 5.773.001).

Los anticuerpos de la divulgación también pueden conjugarse con liposomas para un suministro dirigido (Véanse, por ejemplo, Park et al., 1997, Adv. Pharmacol. 40: 399-435; Marty & Schwendener, 2004, Methods in Molecular Medicine 109: 389-401).

En un ejemplo, los anticuerpos de la presente divulgación pueden fijarse a residuos de poli(etilenglicol) (PEG). En un ejemplo particular el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo y los residuos de PEG pueden fijarse a través de cualquier grupo funcional de aminoácido terminal o cadena lateral de aminoácido disponible localizado en el fragmento de anticuerpo, por ejemplo, cualquier grupo amino, imino, tiol, hidroxilo o carboxilo libre. Dichos aminoácidos pueden estar de manera natural en el fragmento de anticuerpo o pueden modificarse por ingeniería genética en el fragmento utilizando métodos de ADN recombinante. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 5.219.996. Para fijar dos o más moléculas de PEG pueden utilizarse múltiples sitios. Los residuos de PEG pueden ligarse covalentemente a través de un grupo tiol de al menos un resto de cisteína localizado en el fragmento de anticuerpo. Cuando se utiliza un grupo tiol como punto de fijación, pueden utilizarse residuos efectores apropiadamente activados, por ejemplo, derivados selectivos de tiol, tales como maleimidas y derivados de cisteína.

En un ejemplo específico, un conjugado de anticuerpo anti HER2 es un fragmento Fab' modificado que está PEGilado, es decir, tiene PEG (poli(etilenglicol)) fijado al mismo de manera covalente, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en el documento EP0948544. Véase también Poly(ethyleneglycol) Chemistry, Biotechnical and Biomedical Applications, (J. Milton Harris (ed.), Plenum Press, Nueva York, 1992); Poly(ethyleneglycol) Chemistry and Biological Applications, (J. Milton Harris y S. Zalipsky, eds., American Chemical Society, Washington D.C.,

1997); and Bioconjugation Protein Coupling Techniques for the Biomedical Sciences, (M. Aslam y A. Dent, eds., Grove Publishers, New York, 1998); y Chapman, 2002, Advanced Drug Delivery Reviews 54: 531-545. El PEG puede fijarse a una cisteína en la región bisagra. En un ejemplo, un fragmento Fab' modificado con PEG tiene un grupo maleimida unido de manera covalente a un solo grupo tiol en una región bisagra modificada. Un resto de lisina puede fijarse de manera covalente al grupo maleimida y cada uno de los grupos amina en el resto de lisina puede fijarse al polímero metoxipoli(etilenglicol) que tiene un peso molecular de aproximadamente 20.000 Da. El peso molecular total del PEG ligado al fragmento Fab' puede ser, por lo tanto, de aproximadamente 40.000 Da.

La palabra "marcador", cuando se utiliza en el presente documento, se refiere a un compuesto o a una composición detectable que puede conjugarse directa o indirectamente con un anticuerpo anti HER2 de la divulgación. El propio marcador puede ser detectable (por ejemplo, marcadores radioisótopo o marcadores fluorescentes) o, en el caso de un marcador enzimático, este puede catalizar la alteración química de un compuesto o composición sustrato que es detectable. Los residuos fluorescentes útiles incluyen, pero sin limitación, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, 5-dimetilamina-1-naftalenosulfonil cloruro, ficoeritrina y similares. Los marcadores enzimáticos útiles incluyen, sin limitación, fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano picante, glucosa oxidasa y similares.

Los conjugados del anticuerpo anti HER2 adicionales pueden ser útiles para, entre otras cosas, fines diagnósticos, como se describe más adelante en la Sección 7.10.

7.10. Usos diagnósticos de los anticuerpos anti HER2

Los anticuerpos anti HER2 de la divulgación, incluyendo los anticuerpos que se han modificado, por ejemplo, mediante biotinilación, peroxidasa de rábano picante o mediante cualquier otro residuo detectable (incluyendo los descritos en la Sección 7.9) pueden utilizarse ventajosamente para fines diagnósticos.

En particular, los anticuerpos anti HER2 pueden utilizarse, por ejemplo, pero sin limitación, para purificar o detectar HER2, incluyendo métodos de diagnóstico tanto *in vitro* como *in vivo*. Por ejemplo, los anticuerpos tienen uso en inmunoensayos para medir cualitativa y cuantitativamente niveles de HER2 en muestras biológicas. Véase, por ejemplo, Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, segunda edición (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988). En una realización específica, los anticuerpos anti HER2 pueden utilizarse para detectar y cuantificar niveles de HER2 en suero, es decir, niveles del dominio extracelular de HER2 que se ha soltado de la superficie de las células.

La presente divulgación incluye adicionalmente anticuerpos o fragmentos de los mismos conjugados con un agente de diagnóstico. Los anticuerpos pueden utilizarse desde el punto de vista diagnóstico, por ejemplo, para detectar la expresión de una diana de interés en células, tejidos específicos, o en suero, o para monitorizar el desarrollo o la progresión de una respuesta inmunológica como parte de un procedimiento de ensayo clínico para, por ejemplo, determinar la eficacia de un régimen de tratamiento determinado. La detección puede facilitarse por acoplamiento del anticuerpo con una sustancia detectable. Los ejemplos de sustancias detectables incluyen diversas enzimas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes, materiales bioluminiscentes, materiales radioactivos, metales emisores de positrones utilizando diversas tomografías de emisión de positrones, e iones metálicos paramagnéticos no radioactivos. La sustancia detectable puede acoplarse o conjugarse bien directamente al anticuerpo (o a su fragmento) o bien indirectamente, a través de un producto intermedio (tal como, por ejemplo, un enlazador conocido en la técnica) utilizando técnicas conocidas en la materia. Los ejemplos de marcadores enzimáticos incluyen luciferasas (por ejemplo, luciferasa de luciérnaga y luciferasa bacteriana; Patente de Estados Unidos n.º 4.737.456), luciferina, 2,3- dihidroftalazindionas, malato deshidrogenasa, ureasa, peroxidasa, tal como peroxidasa de rábano picante (HRPO), fosfatasa alcalina, β -galactosidasa, acetilcolinesterasa, glucoamilasa, lisozima, sacárido oxidasas (por ejemplo, glucosa oxidasa, galactosa oxidasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), oxidasas heterocíclicas (tales como uricasa y xantina oxidasa), lactoperoxidasa, microperoxidasa y similares. Como ejemplos de complejos de grupos prostéticos adecuados se incluyen estreptavidina/biotina y avidina/biotina; como ejemplos de materiales fluorescentes adecuados se incluyen umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; un ejemplo de un material luminiscente incluye luminol; como ejemplos de materiales bioluminiscentes se incluyen luciferasa, luciferina y aequorina; y como ejemplos de materiales radioactivos adecuados se incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^{111}In o ^{99}Tc .

La divulgación proporciona la detección de la expresión de HER2 que comprende poner en contacto una muestra biológica (células, tejido o fluidos corporales de un individuo) utilizando uno o más anticuerpos anti HER2 de la divulgación (opcionalmente conjugados con un residuo detectable) y detectar si la muestra es o no positiva para la expresión de HER2, o si la muestra tiene expresión alterada (por ejemplo, reducida o aumentada) en comparación con una muestra control.

La sobreexpresión de HER2 puede determinarse mediante ensayo de laboratorio clínico habitual, normalmente inmunohistoquímica (IHQ) y plata, hibridación cromogénica o fluorescente *in situ* (SISH/CISH/FISH). El ensayo de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) está considerado como la técnica patrón oro para identificar pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con Herceptin® pero su uso es limitado por su coste. Otras técnicas incluyen cariotipificación virtual de tumores incluidos en parafina fijados en formalina.

Las enfermedades que pueden diagnosticarse utilizando los métodos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, las enfermedades descritas en el presente documento. En determinadas realizaciones, el tejido o fluido corporal es sangre periférica, leucocitos de sangre periférica, tejidos de biopsia, tales como de mama o de ganglios linfáticos, y tejido.

5

7.11. Métodos terapéuticos utilizando los anticuerpos anti HER2

7.11.1. Beneficios clínicos

10 Los anticuerpos anti HER2 de la divulgación pueden utilizarse para tratar diversos neoplasmas.

Los anticuerpos de la divulgación son útiles en el tratamiento de tumores, incluyendo cánceres y tumores benignos. Los ejemplos de cáncer que pueden tratarse en el presente documento incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia. Ejemplos particulares de dichos cánceres incluyen cáncer de células
15 escamosas, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón), cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago (incluyendo cáncer gastrointestinal), cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de
20 próstata, cáncer vulvar, cáncer tiroideo, carcinoma hepático y diversos tipos de cáncer de cabeza y cuello, así como linfoma de linfocitos B (incluyendo linfoma no Hodgkin (NHL) de grado bajo/folicular; NHL linfocítico pequeño (SL); NHL de grado intermedio/folicular, NHL difuso de grado intermedio; NHL inmunoblástico de grado alto; NHL linfoblástico de grado alto; NHL de células no escindidas pequeñas de grado alto; NHL de enfermedad voluminosa; linfoma de células del manto; linfoma relacionado con SIDA; y macroglobulinemia de Waldenstrom); leucemia
25 linfocítica crónica (CLL); leucemia linfoblástica aguda (ALL); tricoleucemia; leucemia mieloblástica crónica; y trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD), así como proliferación vascular anómala asociada a facomatosis, edema (tal como el asociado a tumores cerebrales) y síndrome de Meigs.

Más particularmente, los cánceres que pueden tratarse con los anticuerpos de la divulgación, incluyen los que
30 sobreexpresan HER2. En determinadas realizaciones, los cánceres que pueden tratarse con los anticuerpos desvelados en el presente documento incluyen cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer oral, cáncer de cuello uterino, osteosarcoma, cáncer pancreático, cáncer de glándulas salivares, cáncer de próstata, cáncer endometrial y cáncer de vejiga. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti HER2 de la divulgación se utilizan para tratar cáncer de mama en un paciente humano. En otras
35 realizaciones, los anticuerpos anti HER2 de la divulgación se utilizan para el tratamiento de la enfermedad de Paget mamaria y extramamaria.

En determinadas realizaciones, la presente divulgación incluye terapia antiangiogénica, una estrategia de
40 tratamiento del cáncer dirigida a inhibir el desarrollo de vasos sanguíneos tumorales que son necesarios para aportar nutrientes para dar soporte al crecimiento tumoral. Dado que la angiogénesis está implicada tanto en metástasis como en el crecimiento de tumores primarios, el tratamiento antiangiogénico proporcionado por la divulgación puede inhibir el crecimiento neoplásico del tumor en el sitio primario, así como prevenir la metástasis de tumores en los sitios secundarios.

Por consiguiente, la presente divulgación proporciona métodos de tratamiento de cualquiera de las enfermedades
45 anteriores en un paciente que lo necesite, que comprenden: administrar al paciente un anticuerpo anti HER2 de la divulgación. Opcionalmente, dicha administración es repetida, por ejemplo, después de un día, dos días, tres días, cinco días, una semana, dos semanas, tres semanas, un mes, cinco semanas, seis semanas, siete semanas, ocho semanas, dos meses o tres meses. La administración repetida puede ser a la misma dosis o a dosis diferentes. La
50 realización puede repetirse una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, siete veces, ocho veces, nueve veces, diez veces o más veces. Por ejemplo, de acuerdo con determinados regímenes de dosificación, un paciente recibe terapia anti HER2 durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo 6 meses, 1 año o más. La cantidad de anticuerpo anti HER2 administrada al paciente es, en determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se utiliza en el presente documento, una cantidad "terapéuticamente eficaz" de
55 anticuerpo HER2 puede administrarse como una sola dosis o durante el ciclo de un régimen terapéutico, por ejemplo, durante el ciclo de una semana, dos semanas, tres semanas, un mes, tres meses, seis meses, un año o más tiempo. En la Sección 7.14 más adelante se describen ejemplos de regímenes terapéuticos.

En determinados aspectos, los métodos incluyen, antes de la etapa de administración al paciente de un anticuerpo
60 anti HER2 de la divulgación, una etapa de detección de la sobreexpresión de HER2. Dicha etapa de detección puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, un ensayo inmunohistoquímico (tal como HercepTest™ o Pathway®) para medir los niveles de la proteína HER2, y un ensayo de hibridación de fluorescencia *in situ* (FISH) para medir la amplificación del gen de HER2 (tal como PathVysion® y pharmDx™). El determinar realizaciones, pueden realizarse ensayos inmunohistoquímicos utilizando un anticuerpo
65 marcado de la divulgación, tal como se describe en la Sección 7.9 anterior.

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

Un "sujeto" o "paciente" al cual se le administra el anticuerpo anti HER2 de la divulgación es, preferentemente, un mamífero, tal como un no primate (por ejemplo, una vaca, un cerdo, un caballo, un gato, un perro, una rata, etc.) o un primate (por ejemplo, un mono o un ser humano). En determinar realizaciones, el sujeto o paciente es un ser humano. En determinados aspectos, el ser humano es un paciente adulto. En otros aspectos, el ser humano es un

7.12. Composiciones farmacéuticas y vías de administración

En el presente documento se proporcionan composiciones que comprenden un anticuerpo anti HER2 de la divulgación y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como la combinación de agentes terapéuticos descrita más adelante en la Sección 7.13. Las composiciones normalmente se administrarán como parte de una composición farmacéutica, estéril, que normalmente incluirá un vehículo farmacéuticamente aceptable. Esta composición puede estar en cualquier forma adecuada (dependiendo del método de administración al paciente que se desee efectuar).

Los anticuerpos anti HER2 de la divulgación pueden administrarse un paciente mediante diversas vías, tales como por vía oral, transdérmica, subcutánea, intranasal, intravenosa, intramuscular, intraocular, tópica, intratecal e intracerebroventricular. La vía de administración más adecuada dependerá, en cualquier caso, del anticuerpo particular, del sujeto, y de la naturaleza y de la gravedad de la enfermedad así como del estado físico del sujeto.

Para el tratamiento de las indicaciones descritas en el presente documento, la dosis eficaz de un anticuerpo anti HER2 de la divulgación puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 75 mg/kg para una sola administración, (por ejemplo, un bolo), para administraciones múltiples o continuas, o para conseguir una concentración en suero de 0,01-5000 µg/ml para una sola administración (por ejemplo, en bolo), para administraciones múltiples o administración continua, o cualquier intervalo eficaz o valor en su interior dependiendo de la afección que se esté tratando, de la vía de administración y de la edad, peso y estado del sujeto. En determinadas realizaciones, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer, cada dosis puede variar de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal, por ejemplo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal. El anticuerpo puede formularse como una solución acuosa y administrarse por inyección subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en formas de dosis unitarias que contienen, por dosis, una cantidad predeterminada de un anticuerpo anti HER2 de la divulgación. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, aunque sin limitación, de 0,1 mg a 5 g, por ejemplo, de 1 mg a 1 g, o de 10 a 50 mg. Los vehículos farmacéuticamente aceptables para su uso en la divulgación pueden adoptar una diversidad de formas, dependiendo, por ejemplo, de la afección que vaya a tratarse o de la vía de administración.

Las formulaciones terapéuticas de los anticuerpos anti HER2 de la divulgación pueden prepararse para su almacenamiento como formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas, mezclando el anticuerpo, que tenga el grado de pureza deseado, con vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables, típicamente empleados en la técnica (todos ellos mencionados en el presente documento como "vehículos"), es decir, agentes tampón, agentes estabilizantes, conservantes, isotonicantes, detergentes no iónicos, antioxidantes y otros aditivos heterogéneos. Véase, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición (Osol, ed. 1980). Dichos aditivos no deben ser tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas.

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

Tris.

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

Pueden añadirse tensioactivos no iónicos o detergentes (también conocidos como "agentes humectantes") para ayudar a solubilizar el agente terapéutico, así como para proteger la proteína terapéutica contra la agregación inducida por la agitación, lo que también permite que la formulación se exponga a la superficie de cizalla en tensión sin causar la desnaturalización de la proteína. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen polisorbatos (20, 80, etc.), polioxámeros (184, 188, etc.), polioles plurónicos, monoéteres de polioxietileno de sorbitán (TWEEN®-20, TWEEN®-80, etc.). Los tensioactivos no iónicos pueden estar presentes en un intervalo de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 1,0 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 0,07 mg/ml a aproximadamente 0,2 mg/ml.

Como excipientes adicionales heterogéneos se incluyen agentes formadores de volumen (por ejemplo, almidón), agentes quelantes (por ejemplo, EDTA), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metionina, vitamina E) y codisolventes.

La formulación del presente documento también puede contener el agente terapéutico de combinación además del anticuerpo anti HER2 de la divulgación. Se proporcionan ejemplos de agentes terapéuticos de combinación adecuados en la Sección 7.13 más adelante.

El esquema de dosificación para la administración subcutánea puede variar de una vez cada seis meses a una vez al día, dependiendo de diversos factores clínicos, incluyendo el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad y de la sensibilidad del paciente hacia el anticuerpo HER2.

La dosificación de un anticuerpo anti HER2 de la divulgación a administrar, variará según el anticuerpo particular, el tipo de cáncer, el sujeto y según la gravedad de la enfermedad, el estado físico del sujeto, el régimen terapéutico (por ejemplo, si se utiliza un agente terapéutico en combinación), y según la vía de administración seleccionada; la dosificación apropiada puede determinarla fácilmente un experto en la técnica.

Un experto en la técnica reconocerá que la cantidad óptima y la separación de las dosificaciones individuales de un anticuerpo anti HER2 de la divulgación, se determinarán en función de la naturaleza y grado de la afección que vaya a tratarse, de la forma, vía y sitio de administración, y de la edad y estado del sujeto particular que vaya a tratarse, y será el médico tratante quien determine finalmente las dosificaciones apropiadas que se vayan a utilizar. Esta dosificación puede repetirse tan a menudo como sea apropiado. Si se desarrollan efectos secundarios, la cantidad y/o frecuencia de la dosificación puede modificarse o reducirse, de acuerdo con la práctica clínica normal.

7.13. Terapia de combinación.

A continuación se describen métodos combinatorios en los que los anticuerpos anti HER2 de la divulgación pueden utilizarse. Los métodos combinatorios de la divulgación implican la administración de al menos dos agentes a un paciente, el primero de los cuales es un anticuerpo anti HER2 de la divulgación y el segundo es un agente terapéutico de combinación. El anticuerpo anti HER2 y el agente terapéutico de combinación pueden administrarse de manera simultánea, secuencial o por separado.

Los métodos de terapia combinatoria de la presente divulgación pueden producir un efecto mayor que aditivo, proporcionando beneficios terapéuticos donde ni el anticuerpo anti HER2 ni el agente terapéutico de combinación se

administran en una cantidad que es, en solitario, terapéuticamente eficaz.

En los métodos presentes, el anticuerpo anti HER2 de la divulgación y el agente terapéutico de combinación pueden administrarse al mismo tiempo, bien de manera simultánea o sucesiva. Como se utiliza en el presente documento, se dice que el anticuerpo anti HER2 de la divulgación y el agente terapéutico de combinación se administran sucesivamente si se administran a un paciente el mismo día, por ejemplo, durante la misma visita del paciente. La administración sucesiva puede producirse a cabo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 horas. Por otro lado, se dice que el anticuerpo anti HER2 de la divulgación y el agente terapéutico de combinación se administran por separado si estos se administran al paciente en días diferentes, por ejemplo, el anticuerpo anti HER2 de la divulgación y el agente terapéutico de combinación pueden administrarse a intervalos de 1 día, 2 días o 3 días, una semana, 2 semanas o mensualmente. En los métodos de la presente divulgación, la administración del anticuerpo anti HER2 de la divulgación pueden ser antes o después de la administración del agente terapéutico de combinación.

Como un ejemplo no limitante, el anticuerpo anti HER2 de la divulgación y el agente terapéutico de combinación pueden administrarse al mismo tiempo durante un período de tiempo, seguido de un segundo período de tiempo en el que la administración del anticuerpo anti HER2 de la divulgación y el agente terapéutico de combinación es alterna.

Debido a los efectos posiblemente sinérgicos de la administración de un anticuerpo anti HER2 de la divulgación y un agente terapéutico de combinación, dichos agentes pueden administrarse en cantidades que, si uno o los dos agentes se administra en solitario, este/estos no es/son terapéuticamente eficaz/eficaces.

En determinados aspectos, el agente terapéutico de combinación es un agente quimioterapéutico, un agente antiangiogénico, un agente antiinflamatorio, un agente radioterapéutico, un agente inmunosupresor, o un fármaco citotóxico.

Se contempla que, cuando se utilizan para tratar diversas enfermedades, los anticuerpos anti HER2 de la divulgación pueden combinarse con otros agentes terapéuticos adecuados para la misma enfermedad o para enfermedades diferentes. Cuando se utilizan para el tratamiento del cáncer, los anticuerpos de la presente divulgación pueden utilizarse en combinación con carcinoterapias convencionales, tales como cirugía, radioterapia, quimioterapia o combinaciones de las mismas.

En algunos otros aspectos, otros agentes terapéuticos útiles para la terapia tumoral de combinación con el anticuerpo de la divulgación, incluyen antagonistas, por ejemplo, anticuerpos, de otros factores que están implicados en el crecimiento tumoral, tales como EGFR, HER3, HER4, VEGF, o integrina $\alpha 5\beta 1$.

Algunas veces, para el tratamiento de los cánceres puede ser beneficioso administrar también al paciente una o más citocinas. En una realización preferida, el anticuerpo HER2 se administra conjuntamente con un agente inhibidor del crecimiento.

Las dosificaciones adecuadas para el agente inhibidor del crecimiento son las actualmente utilizadas y pueden reducirse debido a la acción combinada (sinergia) del agente inhibidor del crecimiento y el anticuerpo anti HER2.

Para el tratamiento de cánceres, pueden utilizarse adecuadamente agentes antiinflamatorios en combinación con los anticuerpos anti HER2 de la divulgación. Los agentes inflamatorios incluyen, pero sin limitación, acetaminofeno, difenhidramina, meperidina, dexametasona, pentasa, mesalazina, asacol, fosfato de codeína, benorilato, fenbufeno, naprosin, diclofenaco, etodolac e indometacina, aspirina e ibuprofeno.

Para el tratamiento de cánceres, pueden utilizarse adecuadamente agentes quimioterapéuticos en combinación con los anticuerpos anti HER2 de la divulgación. Los agentes quimioterapéuticos incluyen, pero sin limitación, moléculas radioactivas, toxinas, también denominadas citotoxinas o agentes citotóxicos, que incluyen cualquier agente que sea perjudicial para la viabilidad de las células, agentes y liposomas u otras vesículas que contengan los compuestos quimioterapéuticos. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen, pero sin limitación, 1-desidrotestosterona, 5-fluorouracil dacarbicina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, actinomicina D, adriamicina, aldesleucina, un anticuerpo anti integrina $\alpha 5\beta 1$, agentes alquilantes, alopurinol sódico, altretamina, amifostina, anastrozol, antramicina (AMC)), agentes antimetabólicos, platino de cisdiclorodiamina (II) (DDP) cisplatino, platino de diaminodicloro, antraciclina, antibióticos, antimetabolitos, asparaginasa, BCG viva (intravesical), fosfato sódico de betametasona y acetato de betametasona, bicalutamida, sulfato de bleomicina, busulfán, leucovorina cálcica, calicamicina, capecitabina, carboplatino, lomustina (CCNU), carmustina (BSNU), Clorambucilo, Cisplatino, Cladribina, Colchicina, estrógenos conjugados, Ciclofosfamida, Ciclotosfamida, Citarabina, citocalasina B, Quitosano, Dacarbazina, Dactinomicina, (anteriormente actinomicina), clorhidrato de daunorrubicina, citrato de daunorrubicina, denileucina difitox, Dexrazoxano, Dibromomanitol, dihidroxi antracina diona, Docetaxel, mesilato de dolasetrón, clorhidrato de doxorubicina, dronabinol, L-asparaginasa de *E. coli*, eolociximab, emetina, epoyetina- α , L-asparaginasa de *Erwinia*, estrógenos esterificados, estradiol, fosfato sódico de estramustina, bromuro de etidio, etinil estradiol, etidronato, factor de etopósido citroroum, fosfato de etopósido, filgrastim, floxuridina, fluconazol, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, flutamida, ácido folínico, HCL de gemcitabina, glucocorticoides, acetato de goserelina,

gramicidina D, HCL de granisetron, hidroxurea, HCL de idarrubicina, ifosfamida, interferon α -2b, HCL de irinotecan, letrozol, leucovorina cálcica, acetato de leuprolida, HCL de levamisol, lidocaína, lomustina, maitansinoide, HCL de mecloretamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, HCL de melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, metiltestosterona, mitramicina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, acetato de ocreotido, HCL de ondansetrón, paclitaxel, pamidronato disódico, pentostatina, HCL de pilocarpina, plimicina, polifeprosán 20 con implante de carmustina, porfímero sódico, procaína, HCL de procarbazona, propranolol, rituximab, sargramostim, estreptozocina, tamoxifeno, taxol, tenipósido, tenopósido, testolactona, tetracaína, tioepa clorambucilo, tioguanina, tiotepa, HCL de topotecán, citrato de toremifeno, tretinoína, valrubicina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina y tartrato de vinorelbina.

Junto con los anticuerpos anti HER2 de la divulgación puede utilizarse cualquier agente antiangiogénico, incluyendo los enumerados en Carmeliet y Jain, 2000 Nature 407: 249-257. En determinadas realizaciones, el agente antiangiogénico es un antagonista de VEGF o un antagonista del receptor de VEGF, tal como variantes de VEGF, fragmentos solubles del receptor de VEGF, aptámeros que pueden bloquear VEGF o VEGFR, anticuerpos anti VEGFR neutralizantes, inhibidores de bajo peso molecular de tirosina quinasas de VEGFR y cualquier combinación de los mismos. Como alternativa, o además, un anticuerpo anti VEGF puede co-administrarse al paciente.

En determinadas realizaciones, junto con los anticuerpos anti HER2 de la divulgación puede utilizarse terapia hormonal. En algunas realizaciones, la terapia hormonal incluye uno o más agentes que inhiben el estrógeno y/o la progesterona de la promoción del crecimiento de células cancerosas, por ejemplo, un modulador selectivo de los receptores de estrógeno, tal como tamoxifeno, un inhibidor de aromatasas tal como anastrozol (Arimidex®) o letrozol (Femara), un inactivador de aromatasas tal como exemestano (Aromasin®) o un agente que inhibe la producción de estrógeno tal como goserelina (Zoladex). En otras realizaciones, la terapia hormonal es uno o más agentes que inhiben la producción de hormonas de los ovarios.

En algunos aspectos, un anticuerpo anti HER2 puede utilizarse junto con un inhibidor de la proteína tirosina quinasa (PTK) de molécula pequeña. En algunas realizaciones, el inhibidor de PTK es específico para la tirosina quinasa HER3. En otras realizaciones, el inhibidor de PTK se une a más de una de las tirosina quinasas de la familia de HER (por ejemplo, EGFR, HER3 y/o HER4). En otras realizaciones adicionales, los inhibidores de PTK se unen, e inhiben, a las tirosina quinasas de una o más proteínas que interaccionan con, o que están reguladas por, uno o más miembros de la familia de HER, por ejemplo, proteínas implicadas en una o más cascadas de señalización que se originan con uno o más miembros de la familia de HER. En otras realizaciones, los inhibidores de la proteína tirosina quinasa, útiles en las composiciones y métodos de la invención incluyen inhibidores de PTK que no se unen selectivamente a las tirosina quinasas receptoras de la familia de HER, pero que también se unen a los dominios de tirosina quinasa de otras familias de proteínas tales como VEGFR, PDGFR y/o Raf.

En algunas realizaciones, la tirosina quinasa es una tirosina quinasa receptora, es decir, es un dominio intracelular de una proteína más grande que tiene dominio de unión a ligando extracelular y que se activa mediante la unión de uno o más ligandos. En determinadas realizaciones, la proteína tirosina quinasa es una tirosina quinasa no receptora. Los inhibidores de PTK para su uso en los métodos de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, gefitinib (ZD-1839, Iressa®), erlotinib (OSI-1774, Tarceva™), canertinib (CI-1033), vandetanib (ZD6474, Zactima®), tirfostín AG-825 (CAS 149092-50-2), lapatinib (GW-572016), sorafenib (BAY43-9006), AG-494 (CAS 133550-35-3), RG-13022 (CAS 149286-90-8), RG-14620 (CAS 136831-49-7), BIBW 2992 (Tovok), tirfostín 9 (CAS 136831-49-7), tirfostín 23 (CAS 118409-57-7), tirfostín 25 (CAS 118409-58-8), tirfostín 46 (CAS 122520-85-8), tirfostín 47 (CAS 122520-86-9), tirfostín 53 (CAS 122520-90-5), buteín (1-(2,4-dihidroxifenil)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-propen-1-ona 2',3,4,4'-Tetrahidroxichalcona; CAS 487-52-5), curcumina ((E,E)-1,7-bis(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadien-3,5-diona; CAS 458-37-7), N4-(1-Benzil-1H-indazol-5-il)-N6,N6-dimetil-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4,6-diamina (202272-68-2), AG-1478, AG-879, ácido ciclopropano carboxílico (3-(6-(3-trifluorometil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino)-fenil)-amida (CAS 879127-07-8), N8-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N2-(1-metilpiperidin-4-il)-pirimido[5,4-d]pirimidin-2,8-diamina, 2HCl (CAS 196612-93-8), 4-(4-Benziloxianilil)-6,7-dimetoxiquinazolina (CAS 179248-61-4), N-(4-(3-Cloro-4-fluorofenil) amino)pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)2-butanamida (CAS 881001-19-0), EKB-569, HKI-272 y HKI-357.

En una realización específica, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se utiliza como parte de un régimen de tratamiento que consiste en doxorubicina, ciclofosfamida y cualquiera de paclitaxel o docetaxel. Esta combinación es adecuada para, entre otras cosas, el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer mamario con nodo positivo o con nodo negativo que sobreexpresa HER2.

En otra realización específica, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se utiliza en combinación con docetaxel y carboplatino. Esta combinación es adecuada para, entre otras cosas, el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer mamario con nodo positivo o con nodo negativo que sobreexpresa HER2.

En otra realización específica más, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se utiliza como un solo agente después de terapia multimodal basada en antraciclinas. Esta combinación es adecuada para, entre otras cosas, el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer mamario con nodo positivo o con nodo negativo que sobreexpresa HER2.

En otra realización específica, el anticuerpo anti HER2 de la divulgación se utiliza en combinación con paclitaxel. Esta combinación es adecuada para, entre otras cosas, el tratamiento de primera línea de cáncer mamario metastásico que sobreexpresa HER2.

- 5 En otra realización específica, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se utiliza como un solo agente para el tratamiento de cáncer mamario que sobreexpresa HER2 en pacientes que han recibido uno o más regímenes de quimioterapia para enfermedad metastásica.

7.14. Regímenes terapéuticos

- 10 La presente divulgación proporciona regímenes terapéuticos que implican la administración de los anticuerpos HER2 de la divulgación. El régimen terapéutico variará dependiendo de la edad, peso y patología del paciente. El régimen terapéutico puede continuar durante 2 semanas hasta un tiempo indefinido. En realizaciones específicas, el régimen terapéutico continúa durante 2 semanas a 6 meses, de 3 meses a 5 años, de 6 meses a 1 o 2 años, de 8 meses a 15 18 meses o similar. El régimen terapéutico puede ser un régimen de dosis invariable o un régimen de dosis multivariable.

Para la dosificación de regímenes ejemplares que se describen más adelante, el anticuerpo anti HER2 puede administrarse como una solución estéril sin conservantes para administración subcutánea.

- 20 Para el tratamiento adyuvante del cáncer mamario durante y/o después del tratamiento con paclitaxel, docetaxel o con una combinación de docetaxel y carboplatino, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se administra por vía intravenosa a una dosis inicial de 0,1 a 10 mg/kg. En realizaciones específicas, la dosis inicial es de 0,2 a 8 mg/kg, de 0,5 a 8 mg/kg, de 1 a 6 mg/kg, de 1,5 a 5 mg/kg, de 2 a 5 mg/kg, o de 1 a 4,5 mg/kg. Después de la dosis inicial, 25 un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se administra por vía intravenosa durante las 12 primeras semanas de quimioterapia (tratamiento con paclitaxel o docetaxel) o durante las 18 primeras semanas de quimioterapia (tratamiento con una combinación de docetaxel y carboplatino) a una dosis de 0,05 a 10 mg/kg, tal como de 0,1 a 10 mg/kg, tal como de 0,3 a 8 mg/kg, tal como de 0,5 a 6 mg/kg, tal como de 0,8 a 6,5 mg/kg, tal como de 1 a 5 mg/kg, tal como de 1,5 a 3,5 mg/kg. Una semana después de la última dosis semanal de un anticuerpo anti HER2 de la 30 presente divulgación, un anticuerpo anti HER2 de la presente divulgación se administra por vía intravenosa cada tres semanas a una dosis de 0,1 a 12 mg/kg. En realizaciones específicas, la dosis es de 0,1 a 10 mg/kg, de 0,5 a 8 mg/kg, de 1 a 6,5 mg/kg, de 1,5 a 6 mg/kg, de 2 a 6 mg/kg, de 0,1 a 5,5 mg/kg o de 1 a 4 mg/kg.

- 35 Para el tratamiento adyuvante del cáncer mamario al cabo de tres semanas después de finalizar un régimen de quimioterapia multimodal basado en antraciclinas, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se administra por vía intravenosa como un solo agente a una dosis inicial de 0,1 a 15 mg/kg. En realizaciones específicas, la dosis inicial es de 0,2 a 12,5 mg/kg, de 0,5 a 12 mg/kg, de 1 a 10,5 mg/kg, de 2 a 10 mg/kg, de 3 a 9 mg/kg o de 4 a 8,5 mg/kg. Dosis posteriores de un anticuerpo anti HER2 de la presente divulgación se administran por vía intravenosa cada tres semanas y son de 0,1 a 12 mg/kg. En realizaciones específicas, cada dosis posterior es de 0,1 a 10 mg/kg, de 40 0,5 a 8 mg/kg, de 1 a 6,5 mg/kg, de 1,5 a 6 mg/kg, de 2 a 6 mg/kg, de 0,1 a 5,5 mg/kg o de 1 a 4 mg/kg.

- Para el tratamiento del cáncer mamario metastásico, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se administra por vía intravenosa bien en solitario o en combinación con paclitaxel a una dosis inicial de 0,1 a 10 mg/kg. En realizaciones 45 específicas, la dosis inicial es de 0,2 a 8 mg/kg, de 0,5 a 8 mg/kg, de 1 a 6 mg/kg, de 1,5 a 5 mg/kg, de 2 a 5 mg/kg o de 1 a 4,5 mg/kg. Después de la dosis inicial, un anticuerpo anti HER2 de la divulgación se administra por vía intravenosa una vez a la semana a una dosis de 0,05 a 10 mg/kg, tal como de 0,1 a 10 mg/kg, tal como de 0,3 a 8 mg/kg, tal como de 0,5 a 6 mg/kg, tal como de 0,8 a 6,5 mg/kg, tal como de 1 a 5 mg/kg, tal como de 1,5 a 3,5 mg/kg.

50 7.15. Kits de diagnóstico y farmacéuticos

- Incluidos en la presente divulgación se encuentran los kits farmacéuticos que contienen los anticuerpos anti HER2 (incluyendo conjugados de anticuerpo) de la divulgación. El kit farmacéutico es un envase que comprende el anticuerpo anti HER2 de la divulgación (por ejemplo, bien en forma liofilizada o bien como una solución acuosa) y 55 uno o más de lo siguiente:

- Un agente terapéutico de combinación, por ejemplo como se describe en la Sección 7.13 anterior;
- Un dispositivo para administrar el anticuerpo anti HER2, por ejemplo, una pluma, una aguja y/o una jeringa; y
- Agua o tampón de calidad farmacéutica para resuspender el anticuerpo si éste se encuentra en forma liofilizada.

- 60 En determinados aspectos, cada dosis unitaria del anticuerpo anti HER2 se envasa individualmente, y un kit puede contener una o más dosis unitarias (por ejemplo, dos dosis unitarias, tres dosis unitarias, cuatro dosis unitarias, cinco dosis unitarias, ocho dosis unitarias, diez dosis unitarias o más). En una realización específica, cada una de la una o más dosis unitaria, se incluye en una jeringa o en una pluma.

65

En el presente documento también se incluyen kits de diagnóstico que contienen los anticuerpos anti HER2 (incluyendo conjugados de anticuerpo) de la divulgación. El kit de diagnóstico es un envase que comprende el anticuerpo anti HER2 de la divulgación (por ejemplo, bien en forma liofilizada o bien como una solución acuosa) y uno o más reactivos útiles para realizar un ensayo de diagnóstico. Cuando el anticuerpo anti HER2 está marcado con una enzima, el kit puede incluir sustratos y cofactores necesarios para la enzima (por ejemplo, un precursor de sustrato que proporciona el cromóforo o fluoróforo detectable). Además, pueden incluirse otros aditivos, tales como estabilizantes, tampones (por ejemplo, un tampón de bloqueo o un tampón de lisis) y similares. En determinadas realizaciones, el anticuerpo anti HER2, incluido en un kit de diagnóstico, se inmoviliza en una superficie sólida, o en el kit se incluye una superficie sólida (por ejemplo, un portaobjetos) sobre la cual puede inmovilizarse el anticuerpo. Las cantidades relativas de los diversos reactivos puede variar en gran medida para proporcionar las concentraciones en solución de los reactivos que optimizan sustancialmente la sensibilidad del ensayo. En una realización específica, el anticuerpo y uno o más reactivos pueden proporcionarse (individualmente o combinarse) en forma de polvos secos, normalmente liofilizados, incluyendo excipientes que, en disolución, proporcionarán una solución de reactivo que tenga la concentración apropiada.

8. EJEMPLO 1: IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES DE TRASTUZUMAB CON AFINIDAD POR HER2

Trastuzumab se sometió a análisis mutacional exhaustivo para identificar mutantes que tenían afinidad por HER2 en comparación con trastuzumab de tipo silvestre. Para confirmar su afinidad de unión con HER2, los mutantes se analizaron por FACS, y los resultados se compararon con los de trastuzumab.

8.1. Materiales y métodos

Para determinar la unión de variantes individuales con HER2, variantes de inmunoglobulina de trastuzumab presentadas en la superficie celular se incubaron con HER2 soluble en condiciones sub-saturantes (por dejado de la K_D), y el grado de unión se cuantificó por FACS. Se construyeron variantes de trastuzumab individuales en el vector de presentación en la superficie de células de mamífero (Akamatsu et al., 2007, J. Immunol. Methods 327(1-2): 40-52), y se transfectaron en una línea celular humana. Se mezclaron 400 ng de ADN plasmídico en 50 μ l de Medio Asérico (SFM, Serum Free Medium) - Hibridoma con 1 μ l de Lipofectamine 2000 en SFM – Hibridoma 50 μ l y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después, esta mezcla se añadió a un pocillo de una placa de 24 pocillos, previamente sembrada 24 horas antes con 2×10^5 células de la línea celular derivada de riñón embrionario humano 293c18 en 0,5 ml de medio DME complementado con Suero Bovino Fetal al 10 % y G418 0,25 mg/ml. Después de 48 horas, las células se recogieron y se prepararon para tinción FACS.

Para la tinción FACS, se incubaron aproximadamente 5×10^5 células con HER2-C Lambda-AF647 1 nM (dominio extracelular de HER2 fusionado a C Lambda y directamente conjugado con colorante Alexa Fluor 647) y dilución de 1/500 de anti Kappa humano de Cabra conjugado con PE (Southern Biotech n.º 2060-09) en 1 ml de Solución Salina Tamponada con Fosfato (PBS) más Albúmina de Suero Bovino (BSA) al 0,5 % y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las células se lavaron 3 veces con 1 ml de PBS enfriado + BSA al 0,5 %, se resuspendieron en 200 μ l de PBS+Formaldehído al 1 %, y se analizaron en un FACS Calibur BD. Se seleccionaron células que solo incluían la población que expresaba IgG, y se determinó la intensidad de fluorescencia media (IFM) del canal de unión (Alexa Fluor 647). La IFM para la unión de cada variante se comparó con la de trastuzumab de tipo silvestre para cada muestra establecida para normalizar la variabilidad de experimento frente a experimento.

8.2. Resultados

Las Figuras 2A-2D muestran datos ejemplares para la afinidad de unión de variantes de trastuzumab por el dominio extracelular de HER2 marcado en comparación con la de trastuzumab de tipo silvestre (afinidad de unión = 100). Mediante un ensayo de unión de competición FACS, se determinó que la CE_{50} de trastuzumab de tipo silvestre era de 2,638 μ g/ml (Figura 3). Se descubrió que todas las variantes tenían una afinidad de unión por el dominio extracelular de HER2, que era comparable con la afinidad de unión de trastuzumab de tipo silvestre.

9. EJEMPLO 2: ENSAYO PARA REGIONES EPITÓPICAS DE LINFOCITOS T CD4+ EN TRASTUZUMAB

9.1. Métodos

El ensayo para epítomos de linfocitos T detallado a continuación se realizó de acuerdo con la Patente de Estados Unidos n.º 6.838.269.

Péptidos. Se sintetizaron péptidos utilizando un formato Multipin de Mimotopos (Adelaide, Australia). Las secuencias de las regiones variables de cadena ligera y pesada de trastuzumab se sintetizaron como péptidos de 15 unidades monoméricas (meros) que se solapaban en 12 aminoácidos para un total de 68 péptidos. (Figuras 4A y 4B; SEQ ID NO: 9-76). Los péptidos llegaron liofilizados y resuspendieron en DMSO (Sigma-Aldrich) a aproximadamente 1-2 mg/ml. Los péptidos de reserva se mantuvieron congelados a -20 °C.

Células mononucleares de sangre periférica. Se adquirieron productos de colectivos de donantes de capa leucocitaria en el Stanford Blood Center, Palo Alto, CA. El material de capa leucocitaria se diluyó a 1:1 v:v con DPBS que no contenía ni calcio ni magnesio. El material diluido de capa leucocitaria (25-35 mls) se superpuso en tubos de centrifuga cónicos de 50 ml (Sarsted o Costar) con 12,5 mls de FicollPaque-PLUS (GE Healthcare). Las muestras se centrifugaron a 900 g durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se recogieron células mononucleares de sangre periférica (CMNSP) de la interfaz. Se añadió DPBS para llevar el volumen final a 50 ml y las células se centrifugaron a 350 g durante 5 minutos. Las células sedimentadas se resuspendieron en DPBS y se contaron.

Células dendríticas. Para el aislamiento de células dendríticas, se sembraron matraces de cultivo T75 (Costar) con 10^8 PBMC recién aisladas en un volumen total de Medio AIM V 30 ml (Invitrogen). El exceso de CMSP se congeló a -80°C en suero de ternero fetal (FCS) al 90 %, DMSO al 10 % a 5×10^7 células/ml. Los matraces T75 se incubaron a 37°C con CO_2 a 5 % durante 2 horas. Se retiraron las células no adherentes y la monocapa adherente se lavó con DPBS. Para diferenciar las células dendríticas de los monocitos, se añadieron 30 ml de medio AIM V que contenía 800 unidades/ml de GM-CSF (R y D Systems) y 500 unidades/ml de IL-4 (R y D Systems). Los matraces se incubaron durante 5 días. El día 5, se añadió IL-1 α (Endogen) y TNF- α (Endogen) a 50 pg/ml y 0,2 ng/ml, respectivamente. Los matraces se incubaron durante dos días más. El día 7, se recogieron las células dendríticas por la adición de 3 ml de EDTA 100 mM que contenía Mitomicina C de 0,5 a 1,0 mg (Sigma-Aldrich) para una concentración final de EDTA de 10 mM y Mitomicina C de 16,5 a 33 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Los matraces se incubaron una hora más a 37°C y con CO_2 al 5 %. Las células dendríticas se recogieron y se lavaron en medio AIM V 2-3 veces.

Cultivo celular. El día 7, las CMSP autólogas previamente congeladas se descongelaron rápidamente en un baño con agua a 37°C . Las células se diluyeron inmediatamente en DPBS o medio AIM V y se centrifugaron a 350 g durante 5 minutos. Las células CD4^+ se enriquecieron mediante selección negativa utilizando perlas magnéticas (kit Easy-Sep CD4^+ , Stem Cell Technologies). Las linfocitos T CD4^+ autólogos y las células dendríticas se co-cultivaron a 2×10^5 linfocitos T CD4^+ por 2×10^4 células dendríticas por pocillo en placas de fondo redondo de 96 pocillos (Costar 9077). Se añadieron péptidos a aproximadamente 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Los pocillos de control contenían solo vehículo DMSO (Sigma) al 0,25 % v:v. Los pocillos de control positivo contenían DMSO al 0,25 % y toxoide tetánico (List Biologicals o CalBioChem) a 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Los cultivos se incubaron durante 5 días. El día 5, se añadieron 0,25 μCi por pocillo de timidina tritiada (Amersham o GE Healthcare). Los cultivos se recogieron el día 6 con filtermats utilizando un recogedor celular Packard Filtermate. Se realizó recuento por centelleo utilizando un contador de centelleo Wallac MicroBeta 1450 (Perkin Elmer).

Análisis de los datos. Los valores CPM de fondo promedio se calcularon promediando los resultados individuales de 6 a 12 copias. Los valores CPM de los cuatro pocillos de control positivo se promediaron. Los pocillos duplicados o triplicados de cada péptido se promediaron. Los valores de índice de estimulación para los pocillos de control positivo y los pocillos con los péptidos se calcularon dividiendo los valores CPM experimentales promedio entre los valores de control promedio. Para incluir en el conjunto de datos, se requirió un índice de estimulación mayor de 3,0 en los pocillos de control positivo con toxoide titánico. Se observó una respuesta para todos los péptidos dando como resultado un índice de estimulación de 2,95 o mayor. Los péptidos se ensayaron utilizando muestras de sangre periférica de un grupo de 100 donantes. Se recopilaron las respuestas de todos los péptidos. Para cada péptido ensayado, se calculó el porcentaje del conjunto de donantes que respondió con un índice de estimulación de 2,95 o mayor. Además, se calculó el índice de estimulación promedio para todos los donantes.

9.2. Resultados

Identificación de un epítipo de linfocitos T CD4^+ en las regiones V_H y V_L de trastuzumab. Se identificaron péptidos epítópicos de linfocitos T CD4^+ mediante un análisis del porcentaje de respuestas a los péptidos en el conjunto de 100 donantes. El porcentaje de respuestas promedio y desviación típica se calcularon para todos los péptidos ensayados que describían las regiones variables de la cadena pesada y ligera de trastuzumab. Una tasa de respuesta mayor que, o igual, al promedio de la respuesta de fondo más tres desviaciones típicas se consideró como un posible epítipo de linfocitos T CD4^+ . Para la región variable de cadena ligera de trastuzumab, se ensayaron 32 péptidos (Figura 4A) que produjeron un porcentaje de respuesta de fondo promedio de $2,63 \pm 2,67$ %. Se determinaron tres desviaciones típicas por encima del fondo que era de 10,6 %. Un péptido de cadena ligera en la posición 8 (T22-Y36; SEQ ID NO: 16) presentó este nivel de respuesta en el conjunto de datos del péptido de cadena ligera de trastuzumab, con una tasa de respuesta del 15,0 % (Figura 5A). Para la región variable de cadena pesada de trastuzumab, se ensayaron 36 péptidos (Figura 4B). El porcentaje de respuesta promedio fue de $3,28 \pm 2,14$ %. Tres desviaciones típicas por encima del fondo fueron de 9,7 %. Ningún péptido del conjunto de la base de datos de la cadena pesada de trastuzumab consiguió el estatus de epítipo (Figura 5B). Sin embargo, el péptido en la posición 29 (S85-W99; SEQ ID NO: 69) en el conjunto de datos de la cadena pesada consiguió una tasa de respuesta de 9,0 % y se consideró como un epítipo debido a un aumento del índice de estimulación (véase más adelante).

El índice de estimulación promedio se calculó para todos los péptidos en el conjunto de datos (los índices de estimulación de la cadena ligera y pesada se exponen respectivamente en las Figuras 5C y 5D). El péptido de cadena ligera en la posición 8 (SEQ ID NO: 16) tuvo un índice de estimulación promedio alto de 1,73. El péptido de

cadena pesada de posición 29 (SEQ ID NO: 69) retornó a un índice de estimulación promedio de 2,51. Debido a un índice de estimulación promedio elevado y a una tasa de respuesta promedio por encima, el péptido de cadena pesada en la posición 29 se incluyó cuando se determinaba el contenido epitópico de linfocitos T CD4⁺ de esta región variable de anticuerpo. Todos estos valores del índice de estimulación eran significativamente más elevados en comparación con el índice de estimulación promedio de todos los péptidos en los dos conjuntos de datos ($1,17 \pm 0,03$ para los 68 péptidos de cadena ligera y cadena pesada).

En las regiones variables de trastuzumab (Figura 1A) hay dos regiones epitópicas de linfocitos T CD4⁺. En la región V_L, se encontró un epítipo en la posición 8 del péptido, que incluía la CDR1 y las partes de la región marco conservada 1 y 2. Los aminoácidos derivados de la CDR se indican en negrita y subrayados en la Figura 1A. En la cadena pesada, se identificó una región peptídica epitópica en la posición 29 del péptido, que incluía la región marco conservada 3 de V_H y 3 aminoácidos de la CDR3. Este péptido epitópico también incluía una retromutación en S97 que se incorporó durante la humanización.

Se seleccionó una serie de péptidos variantes para ensayos adicionales basándose en el análisis P_xP de las regiones CDR de trastuzumab (Figuras 6A, 6B y 6C). Se confirmó que los cambios específicos de aminoácidos seleccionados para la incorporación en los péptidos variantes no tenían ningún impacto sobre la afinidad de la unión antigénica. Se diseñaron péptidos variantes que tenían una sola modificación de aminoácido o que tenían dos sustituciones de aminoácidos. Todos los péptidos se sintetizaron mediante síntesis de tipo pin, y se ensayaron con respecto a su capacidad para inducir respuestas proliferativas en linfocitos T CD4⁺ humanos mediante los métodos detallados anteriormente.

10. EJEMPLO 3: PRODUCCIÓN Y PURIFICACIÓN DE LA PROTEÍNA HER2

La proteína HER2 se expresó como proteína de fusión secretada monomérica. El dominio extracelular (ECD) de HER2 se fusionó con la región constante lambda humana (C_λ) que contenía una mutación de Cys por Ser para alterar el enlace disulfuro intermolecular (Akamatsu et al., 2007, J. Immunol. Methods 327: 40). La proteína de fusión HER2 ECD-C_λ se expresó en el sobrenadante de cultivo de células transfectantes estables 293S. La proteína de fusión se purificó sobre una columna de afinidad cono Herceptin® ligado a perlas de Sepharose. Después de la unión a pH neutro, la proteína se eluyó con acetato sódico 20 mM, pH 2,5. La proteína eluida se dializó en PBS (pH 7,4).

11. EJEMPLO 4: PRODUCCIÓN Y PURIFICACIÓN DE TRASTUZUMAB Y SUS VARIANTES

Para producir trastuzumab soluble y sus variantes, células 293c18 en medio DME que contenía FBS Ig ultra bajo al 2 %, se transfectaron con Lipofectamine 2000 (Invitrogen). Después de 7 días, se recogieron los sobrenadantes del cultivo que contenía los anticuerpos solubles. Las variantes de anticuerpo, expresadas de manera transitoria, se purificaron utilizando proteína G (GE Healthcare, Uppsala, Suecia). Los anticuerpos se eluyeron con citrato sódico 20 mM (pH 2,5), se neutralizaron con Tris 1 M (pH 8,0), y el tampón se cambió a PBS (pH 7,4) por filtrado en centrífuga (Vivaspin 50 kDa MWCO, GE Healthcare). La pureza se evaluó por SDS-PAGE.

12. EJEMPLO 5: UNIÓN DE VARIANTES DE TRASTUZUMAB CON LA PROTEÍNA HER2 PURIFICADA

El dominio extracelular- ECD- de HER2 fusionado con una etiqueta C_λ se unió a perlasceptoras AlphaLISA® conjugadas con anticuerpo anti C_λ humano de cabra y el Herceptin® biotinilado se unió a perlas donantes recubiertas con estreptavidina AlphaScreen® (Perkin Elmer, Waltham, MA). Herceptin® se biotiniló con Sulfo-NHS-Biotina utilizando métodos convencionales y se dializó en PBS. La conjugación de perlasceptoras AlphaLISA® se realizó siguiendo las instrucciones del fabricante ("AlphaLISA® Assay Development Guide", Perkin Elmer). El ensayo de unión se realizó en una AlphaPlate de 96 pocillos (Perkin Elmer) en tampón de ensayo (BSA al 0,5 %, Tween20 al 0,01 % en PBS (pH 7,1)). Cada pocillo contenía Herceptin® biotinilado 1,25 nM; proteína variante de trastuzumab no marcada diluida en serie a 1:4, comenzando desde 200 nM, 1,25 µg/ml de HER2 ECD-C_λ, y 5 µg/ml de anticuerpo anti C_λ humano de cabra conjugado con perlasceptoras. La placa se incubó en la oscuridad durante 1 h a temperatura ambiente. Posteriormente se añadieron perlas donantes de estreptavidina a cada pocillo a 5 µg/ml. La placa se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 30 min más, después de los cuales se leyó en un lector EnVision (Perkin Elmer). Los datos se ajustaron utilizando regresión no lineal con el programa informático GRAPHPAD PRISM (GraphPad, San Diego, CA).

13. EJEMPLO 6: COMPETICIÓN CON FACS DE VARIANTES DE TRASTUZUMAB CON HER2 EXPRESADO EN CÉLULAS

Las afinidades de unión relativas de Herceptin® y trastuzumab por HER2 nativo expresado en una línea de cáncer de mama, se determinaron mediante un ensayo de competición utilizando FACS. Las células KS-BR3 se lavaron con tampón FACS que contenía FBS al 0,5 % en PBS. El Herceptin® biotinilado, diluido a una concentración final de 1,0 µg/ml, se mezcló con anticuerpos competidores a una dilución en serie de 1:3 comenzando con 50 µg/ml (a una concentración final) y la mezcla se transfirió a placas de 96 pocillos que contenían las células a 1×10^5 por pocillo.

Las placas se incubaron a 4 °C durante 1 hora y después se lavaron dos veces con tampón FACS. A los pocillos se añadieron 100 µl de conjugado Estreptavidina-RPE (Invitrogen, Carlsbad, CA) diluido a 2,5 µg/ml en tampón FACS y las placas se incubaron a 4 °C durante otros 30 minutos en la oscuridad. Las células se lavaron dos veces con tampón FACS y se resuspendieron en 200 µl de tampón de fijación (paraformaldehído al 1 % en PBS). Las muestras se analizaron en un FACS Calibur (BD, Franklin Lakes, NJ).

14. EJEMPLO 7: PARÁMETROS CINÉTICOS DE UNIÓN DE LAS VARIANTES DE TRASTUZUMAB CON LA PROTEÍNA HER2 PURIFICADA

Los parámetros cinéticos de unión de las variantes de trastuzumab se midieron utilizando un sistema BIAcore T100 (GE Healthcare Life Sciences, Piscataway, NJ). Aproximadamente 5000 UR de anticuerpo policlonal de cabra anti Fc humano (Thermo Fisher Scientific, Rockford, IL) se inmovilizaron en una microplaca CM5 de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los ensayos de unión para estudiar la unión de trastuzumab y HER2 se realizaron a un caudal de 50 µl/ml a temperatura ambiente. HER2 ECD-Cλ en 5 diferentes concentraciones entre 6,25-100 nM se inyectaron sobre superficies donde trastuzumab y sus variantes se capturaron, con una fase de asociación de 5 min seguida de una fase de disociación de 15 min. Los datos de unión se ajustaron al modelo de Langmuir de 1:1 para extraer las constantes de unión del programa informático BIAevaluation T100.

15. EJEMPLO 8: ESTUDIO DE DESINMUNIZACIÓN

Se seleccionó una serie de péptidos variantes para un ensayo adicional basado en el análisis P×P de las regiones CDR de trastuzumab. Véanse las Figuras 6A a 6C. Los cambios de aminoácidos específicos incorporados en los péptidos variantes se seleccionaron para un impacto mínimo sobre la unión antigénica. Se diseñaron péptidos variantes que tenían una sola modificación de aminoácido, o que tenían dos sustituciones de aminoácidos. Todos los péptidos se sintetizaron mediante síntesis de tipo pin, y se analizaron con respecto a su capacidad para inducir una respuesta proliferativa de linfocitos T CD4⁺. Se ensayó un total de 76 péptidos, incluyendo dos copias de cada péptido parental, utilizando células de 83 donantes de la comunidad. Los resultados se muestran en la Figura 7. El péptido epitópico identificado en la VH de trastuzumab (péptido n.º 29) se ensayó dos veces en esta copia de donantes Figura 7A (triángulos blancos), y el porcentaje de las respuestas fue de 10,8 % y 4,8 %. El primer valor es coherente con la tasa de respuesta observada en la exploración inicial (9,0 %), y el segundo valor es bajo. Dentro del conjunto de 21 péptidos variantes epitópicos de VH, hubo dos variantes con tasas de respuesta de 1,20 % (Figura 7). Uno de estos péptidos (SEQ ID NO: 1405) contenía una modificación de aminoácidos dentro de la región marco conservada. Los péptidos epitópicos identificados en la VL de trastuzumab (péptido n.º 8) también se ensayaron dos veces en esta copia de donantes (Figura 7B triángulos blancos), y el porcentaje de las respuestas fue de 8,4 % y 6,0 %. Estos resultados se comparan desfavorablemente con la exploración inicial, donde el 15 % de los donantes ensayados respondieron al péptido. Sin embargo, dentro de este conjunto de datos de 51 péptidos variantes, dos variantes no indujeron respuestas en ninguno de los donantes ensayados, y 5 péptidos indujeron respuestas proliferativas en el 1,2 % de los donantes (Figura 8). En la Figura 8 se muestran los péptidos variantes seleccionados para su caracterización adicional.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> HARDING, FIONA A. AKAMATSU, YOSHIKO DUBRIDGE, ROBERT B. POWERS, DAVID B.

<120> ANTICUERPOS ANTI HER2 Y SUS USOS

<130> 381493-236US (104690)

<140> <141>

<150> 61/287.155

<151> 16-12-2009

<160> 1414

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 1

ES 2 594 893 T3

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

- 5 <210> 2
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
- <400> 2

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 Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

Ser Arg 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 Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 3

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
1 5 10

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 4

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

Gly

<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 5

5

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 6

10

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 6

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

20

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 7

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

35

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 8

45

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 9

<211> 15

50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 9

	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
	1 5 10 15
5	<210> 10 <211> 15 <212> PRT <213> Secuencia artificial
10	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético <400> 10
15	Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
	1 5 10 15
20	<210> 11 <211> 15 <212> PRT <213> Secuencia artificial
25	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético <400> 11
30	Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
	1 5 10 15
35	<210> 12 <211> 15 <212> PRT <213> Secuencia artificial
40	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético <400> 12
45	Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
	1 5 10 15
50	<210> 13 <211> 15 <212> PRT <213> Secuencia artificial
	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético <400> 13
55	Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
	1 5 10 15
	<210> 14

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

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 14

10

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

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

15

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

20

<400> 15

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val
1 5 10 15

25

<210> 16
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30

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

<400> 16

35

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
1 5 10 15

40

<210> 17
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

45

<400> 17

Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
1 5 10 15

50

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

55

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

<400> 18

Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
1 5 10 15

5

<210> 19

<211> 15

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 19

Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
1 5 10 15

20

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 20

30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
1 5 10 15

<210> 21

<211> 15

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 21

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala
1 5 10 15

45

<210> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 22

55

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

<210> 23

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 23

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

<210> 24

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 24

Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser
1 5 10 15

<210> 25

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 25

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
1 5 10 15

<210> 26

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 26

Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
1 5 10 15

<210> 27

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 27

10 Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr
1 5 10 15

<210> 28

<211> 15

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <400> 28

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

25 <210> 29

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 29

35

Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
1 5 10 15

$\langle 210 \rangle$ 30

<211> 15

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <400> 30

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
1 5 10 15

50

<210> 31

$\langle 211 \rangle$ 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 31

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

5

<210> 32
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

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

15

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
1 5 10 15

20

<210> 33
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

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

<400> 33

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

30

<210> 34
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

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

40

<400> 34

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
1 5 10 15

45

<210> 35
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

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

<400> 35

55

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr
1 5 10 15

<210> 36
<211> 15
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

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

10 <400> 36

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

15 <210> 37
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 37

25

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly
1 5 10 15

<210> 38
<211> 15
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

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

35 <400> 38

Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
1 5 10 15

40 <210> 39
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 39

50

His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
1 5 10 15

55 <210> 40
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 40

5

Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10 15

<210> 41

10

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 41

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

20

<210> 42

<211> 15

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 42

30

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

35

<210> 43

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 43

45

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

<210> 44

<211> 15

50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<400> 44

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

5 <210> 45
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 45

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
1 5 10 15

15 <210> 46
<211> 15
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

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

25 <400> 46

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys
1 5 10 15

30 <210> 47
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 47

40 Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
1 5 10 15

<210> 48
<211> 15
45 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

50 <400> 48

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

55 <210> 49

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

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 49

10

Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr	Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln
1				5					10					15

<210> 50
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 50

20

Asn	Ile	Lys	Asp	Thr	Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly
1				5					10					15

25 <210> 51
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 51

35

Asp	Thr	Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu
1				5					10					15

40 <210> 52
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 52

50

Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
1				5					10					15

55 <210> 53
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 53

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
1 5 10 15

5

<210> 54

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 54

15

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr
1 5 10 15

20

<210> 55

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25

<400> 55

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr
1 5 10 15

30

<210> 56

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 56

Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
1 5 10 15

45

<210> 57

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 57

55

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

<210> 58
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10
 <400> 58
 Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15
 15
 <210> 59
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 59
 Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
 1 5 10 15
 25
 <210> 60
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <400> 60
 Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala
 1 5 10 15
 40
 <210> 61
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 61
 50
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser
 1 5 10 15
 55
 <210> 62
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 62

	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr
5	1				5					10					15

<210> 63

<211> 15

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 63

Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu
1				5					10					15

20 <210> 64

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 64

30

Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn
1				5					10					15

<210> 65

<211> 15

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 65

Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg
1				5					10					15

45

<210> 66

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55 <400> 66

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
1 5 10 15

<210> 67
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 67

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
1 5 10 15

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

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 68

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
1 5 10 15

<210> 69
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 69

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp

1 5 10 15

<210> 70
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 70

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

<210> 71
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10
 <400> 71
 10
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr
 1 5 10 15
 15
 <210> 72
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 72
 25
 Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp
 1 5 10 15
 30
 <210> 73
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <400> 73
 40
 Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 1 5 10 15
 45
 <210> 74
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 74
 50
 Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 1 5 10 15
 55
 <210> 75
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 75

5

Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
1 5 10 15

<210> 76

<211> 15

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 76

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10 15

20

<210> 77

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 77

30

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 20 25

<210> 78

35

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 78

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

1

5

10

45

<210> 79

<211> 32

<212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 79

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg 20 25 30

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 80

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 81

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 81

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 20

<210> 82

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 82

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 83

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 83

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

5 <210> 84
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 84

15 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 85
<211> 15
20 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
25 <400> 85

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

30 <210> 86
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 86
40

Gly Phe Asn Ile Lys Leu Thr Tyr Ile His
1 5 10

<210> 87
45 <211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
50 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 87

Gly Phe Asn Ile Lys Arg Thr Tyr Ile His
1 5 10

5 <210> 88
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 88

Gly Phe Asn Ile Lys Val Thr Tyr Ile His
1 5 10

15 <210> 89
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 89

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Lys Tyr Ile His
1 5 10

30 <210> 90
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 90

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Arg Tyr Ile His
1 5 10

40 <210> 91
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 91

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Asp His
1 5 10

55 <210> 92
 <211> 17

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 92

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

Gly

<210> 93
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 93

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

Gly

<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 94

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

Gly

<210> 95
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 95

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

Gly

5 <210> 96
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 96

15 Arg Ala Ser Leu Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

15 <210> 97
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

25 <400> 97

30 Arg Ala Ser Val Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

30 <210> 98
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 98

40 Arg Ala Ser Ile Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

45 <210> 99
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 99

Arg Ala Ser Tyr Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 100
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10
 <400> 100
 Arg Ala Ser Gln Leu Val Asn Thr Ala Val Ala
 1 5 10
 <210> 101
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20
 <400> 101
 Arg Ala Ser Gln Ala Val Asn Thr Ala Val Ala
 1 5 10
 25
 <210> 102
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <400> 102
 Arg Ala Ser Gln Met Val Asn Thr Ala Val Ala
 1 5 10
 40
 <210> 103
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 103
 50
 Arg Ala Ser Gln Trp Val Asn Thr Ala Val Ala
 1 5 10
 55
 <210> 104
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 104

5

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Val
1 5 10

<210> 105

<211> 11

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 105

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Gly
1 5 10

20

<210> 106

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 106

30

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Asp
1 5 10

35

<210> 107

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 107

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser
1 5 10

45

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<400> 108

		Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Glu
		1				5					10	
5	<210>	109										
	<211>	10										
	<212>	PRT										
	<213>	Secuencia artificial										
	<220>											
10	<223>	Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético										
	<400>	109										
			Gly	Phe	Ser	Ile	Lys	Asp	Thr	Tyr	Ile	His
			1				5					10
15	<210>	110										
	<211>	10										
	<212>	PRT										
	<213>	Secuencia artificial										
20	<220>											
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético										
	<400>	110										
25			Gly	Phe	Trp	Ile	Lys	Asp	Thr	Tyr	Ile	His
			1				5					10
30	<210>	111										
	<211>	10										
	<212>	PRT										
	<213>	Secuencia artificial										
	<220>											
35	<223>	Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético										
	<400>	111										
			Gly	Phe	Asn	Ile	Trp	Asp	Thr	Tyr	Ile	His
			1				5					10
40	<210>	112										
	<211>	10										
	<212>	PRT										
45	<213>	Secuencia artificial										
	<220>											
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético										
50	<400>	112										
			Gly	Phe	Asn	Ile	Ala	Asp	Thr	Tyr	Ile	His
			1				5					10
55	<210>	113										
	<211>	10										
	<212>	PRT										

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<400> 113

Gly Phe Asn Ile Lys Trp Thr Tyr Ile His
1 5 10

10

<210> 114

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 114

20

Gly Phe Asn Ile Lys Ala Thr Tyr Ile His
1 5 10

25

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 115

Gly Phe Asn Ile Lys Gly Thr Tyr Ile His
1 5 10

35

<210> 116

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 116

45

Gly Phe Asn Ile Lys Ser Thr Tyr Ile His
1 5 10

50

<210> 117

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 117

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

Gly

5 <210> 118
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 118

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

Gly

15 <210> 119
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

25 <400> 119

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

Gly

30 <210> 120
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 120

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

Gly

45 <210> 121
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 121

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

Gly

10 <210> 122
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 122

20

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

Gly

25 <210> 123
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 123

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

Gly

35 <210> 124
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 124

45

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

Gly

5 <210> 125
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 125

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Gln
1 5 10 15

Gly

15 <210> 126
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

25 <400> 126

Tyr Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

30 <210> 127
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 127

Phe Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

40 <210> 128
<211> 11
<212> PRT
45 <213> Secuencia artificial

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

50 <400> 128

Trp Gly Arg Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

5 <210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 129

Trp Gly Thr Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

15 <210> 130
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

25 <400> 130

Trp Gly Gly Gly Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

30 <210> 131
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 131

Trp Gly Gly Thr Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

40 <210> 132
<211> 11
<212> PRT
45 <213> Secuencia artificial

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

50 <400> 132

Trp Gly Gly Ala Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

55 <210> 133
<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 133

10 Trp Gly Gly Arg Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 134

<211> 11

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <400> 134

Trp Gly Gly Gln Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

25 <210> 135

 $\langle 211 \rangle$ 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 135

35

Trp Gly Gly Glu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 136

 $\langle 211 \rangle$ 11

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45

<400> 136

Trp Gly Gly Ser Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

50 $\langle 210 \rangle$ 137

 $\langle 211 \rangle$ 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 137

		Trp Gly Gly Tyr Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
		1 5 10
5	<210> 138	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 138	
15		
		Trp Gly Gly Phe Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
		1 5 10
	<210> 139	
	<211> 11	
20	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
25	<400> 139	
30		
		Trp Gly Gly Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
		1 5 10
	<210> 140	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 140	
40		
		Trp Gly Gly Pro Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
		1 5 10
	<210> 141	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 141	
55		
		Trp Gly Gly His Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
		1 5 10
	<210> 142	

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

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 142

10

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

<210> 143
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

20 <400> 143

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

25 <210> 144
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

35 <400> 144

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

40 <210> 145
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 145

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

50 <210> 146
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 146

5 **Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Gly**
 1 5 10

<210> 147

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 147

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Ser
 1 5 10

20 <210> 148

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 148

30

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Lys
 1 5 10

<210> 149

<211> 11

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 149

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp His
 1 5 10

45

<210> 150

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 150

55

Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
 1 5 10

	<210> 151
	<211> 11
	<212> PRT
5	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
10	<400> 151
	Arg Ser Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
	1 5 10
15	<210> 152
	<211> 11
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
20	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
	<400> 152
25	
	Arg Ala Ser Arg Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
	1 5 10
	<210> 153
	<211> 11
30	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
35	<400> 153
	Arg Ala Ser Ser Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
	1 5 10
40	<210> 154
	<211> 11
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
45	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
	<400> 154
50	
	Arg Ala Ser Phe Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
	1 5 10
55	<210> 155
	<211> 11
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 155

5

Arg Ala Ser Lys Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 156

<211> 11

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 156

Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

20

<210> 157

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 157

30

Arg Ala Ser Gln Asn Val Asn Thr Ala Val Ala

1

5

10

<210> 158

35

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 158

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

45

<210> 159

<211> 11

<212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<400> 159

		Arg	Ala	Ser	Gln	Pro	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Ala
		1				5					10	
5	<210> 160											
	<211> 11											
	<212> PRT											
	<213> Secuencia artificial											
	<220>											
10	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético											
	<400> 160											
		Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Ala
		1				5					10	
15	<210> 161											
	<211> 11											
	<212> PRT											
20	<213> Secuencia artificial											
	<220>											
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético											
25	<400> 161											
		Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Thr	Ala	Val	Ala
		1				5					10	
30	<210> 162											
	<211> 11											
	<212> PRT											
	<213> Secuencia artificial											
	<220>											
35	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético											
	<400> 162											
40												
		Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Asn	Ser	Ala	Val	Ala
		1				5					10	
	<210> 163											
	<211> 11											
45	<212> PRT											
	<213> Secuencia artificial											
	<220>											
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético											
50	<400> 163											
		Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Asn
		1				5					10	
55	<210> 164											
	<211> 7											

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 164

10

Ser Gly Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 165

 $\langle 211 \rangle$ 7

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <400> 165

Ser Ala Ser Trp Leu Tyr Ser
1 5

25 <210> 166

 $\langle 211 \rangle$ 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 166

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

35

<210> 167

 $\langle 211 \rangle$ 7

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <400> 167

Ser Ala Ser Phe Ser Tyr Ser
1 5

50 <210> 168

 $\langle 211 \rangle$ 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 168

Ser Ala Ser Phe Leu Leu Ser
1 5

5 <210> 169
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 169

Ser Ala Ser Phe Leu Ala Ser
1 5

15 <210> 170
<211> 9
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

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

25 <400> 170

Gln Gln Trp Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

30 <210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 171

40
Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 172
<211> 9
45 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

50 <400> 172

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
1 5

55 <210> 173
<211> 9
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<400> 173

Gln Gln His Tyr Ala Thr Pro Pro Thr
1 5

10

<210> 174

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 174

20

Gln Gln His Tyr Thr Ser Pro Pro Thr
1 5

25

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 175

30

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Ser Thr
1 5

35

<210> 176

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 176

45

Cys Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
1 5 10

50

<210> 177

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 177

55

Gly Phe Gly Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
1 5 10

5 <210> 178
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 178

Gly Phe Asn Ile Arg Asp Thr Tyr Ile His
1 5 10

15

20 <210> 179
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

25 <400> 179

Gly Phe Asn Ile Val Asp Thr Tyr Ile His
1 5 10

30 <210> 180
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 180

Gly Phe Asn Ile Lys His Thr Tyr Ile His
1 5 10

40

45 <210> 181
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 181

Gly Phe Asn Ile Lys Gln Thr Tyr Ile His
1 5 10

55

<210> 182

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

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 182

10
Gly Phe Asn Ile Lys Thr Thr Tyr Ile His
1 5 10

<210> 183
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 183

20
Gly Phe Asn Ile Lys Asp Val Tyr Ile His
1 5 10

25 <210> 184
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 184

35
Arg Ile Lys Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

40 <210> 185
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 185

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

Gly

50 <210> 186

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 186

10

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

Gly

<210> 187
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

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

20

<400> 187

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

Gly

25

<210> 188
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

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

<400> 188

35

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

Gly

<210> 189
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

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

45

<400> 189

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

Gly

5 <210> 190
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 190

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

15 <210> 191
 <211> 17
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25 <400> 191

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Glu Val Lys
1 5 10 15

Gly

30 <210> 192
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 192

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

Gly

40 <210> 193
 <211> 17
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<400> 193

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

Gly

10

<210> 194

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 194

20

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

Gly

25

<210> 195

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 195

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

Gly

35

<210> 196

<211> 17

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45

<400> 196

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

Val

5 <210> 197
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 197

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

Glu

15 <210> 198
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

25 <400> 198

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

Ile

30 <210> 199
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 199

Trp Gly Gly Val Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

40 <210> 200
<211> 11
<212> PRT
45 <213> Secuencia artificial

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

<400> 200

Trp Gly Gly Met Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

5

<210> 201

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 201

15

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Leu Tyr
1 5 10

<210> 202

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25

<400> 202

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Arg
1 5 10

30

<210> 203

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 203

40

His Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 204

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50

<400> 204

Glu Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

55

	<210> 205
	<211> 11
	<212> PRT
5	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
10	<400> 205
	Cys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
	1 5 10
15	<210> 206
	<211> 11
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
20	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
	<400> 206
25	
	Val Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
	1 5 10
	<210> 207
	<211> 11
30	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
35	<400> 207
	Arg Cys Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
	1 5 10
40	<210> 208
	<211> 11
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
45	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
	<400> 208
50	
	Arg Gly Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
	1 5 10
	<210> 209
	<211> 11
55	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 209

5

Arg Pro Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 210

10

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 210

Arg Ala Ser Gln Asp Ala Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

20

<210> 211

<211> 11

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 211

Arg Ala Ser Gln Asp Ser Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

35

<210> 212

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 212

45

Ser Ser Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 213

<211> 7

50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<400> 213

Ser Ala Trp Phe Leu Tyr Ser
1 5

5 <210> 214
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 214

Ser Ala Met Phe Leu Tyr Ser
1 5

15 <210> 215
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 215

Ser Ala Gln Phe Leu Tyr Ser
1 5

30 <210> 216
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 216

Ser Ala His Phe Leu Tyr Ser
1 5

40 <210> 217
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 50 <400> 217

Ser Ala Gly Phe Leu Tyr Ser
1 5

55 <210> 218
 <211> 7
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 218

Ser Ala Arg Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 219

 $\langle 211 \rangle$ 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 219

Ser Ala Ser Phe Ile Tyr Ser
1 5

<210> 220

 $\langle 211 \rangle$ 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 220

Ser Ala Ser Phe Gly Tyr Ser
1 5

<210> 221

 $\langle 211 \rangle$ 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 221

Ser Ala Ser Phe Val Tyr Ser
1 5

<210> 222

 $\langle 211 \rangle$ 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 222

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ala
1 5

5 <210> 223
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Pro
1 5

15 <210> 224
 <211> 7
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25 <400> 224

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Gly
1 5

30 <210> 225
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 225

40

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr His
1 5

45 <210> 226
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 50 <400> 226

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Tyr
1 5

55 <210> 227
 <211> 7
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<400> 227

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Phe

1

5

10

<210> 228

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 228

20

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Asn

1

5

25

<210> 229

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 229

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Met

1

5

35

<210> 230

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 230

45

Gln Gln His Met Thr Thr Pro Pro Thr

1

5

50

<210> 231

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 231

Gln Gln His Tyr Leu Thr Pro Pro Thr
1 5

10

<210>	232
<211>	9
<212>	PRT
<213>	Secuencia artificial
<220>	
<223>	Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 $\langle 400 \rangle$ 232

Gln Gln His Tyr Met Thr Pro Pro Thr
1 5

20 <210> 233
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 233

30

Gln Gln His Tyr Gly Thr Pro Pro Thr
1 5

35 <210> 234
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 234

Gln Gln His Tyr Val Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 235
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 235

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Gly Thr
1 5

<210> 236
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10 <400> 236

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Asp
1 5

 15 <210> 237
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 237
 25

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gln Val Tyr Tyr Cys Ser Arg 20 25 30

 30 <210> 238
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 238

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Trp Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

 40 <210> 239
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 239
 50

ES 2 594 893 T3

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Glu Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 240

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 240

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 241

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 241

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Tyr Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 242

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 242

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Arg
20 25 30

<210> 243

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 243

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

10 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Pro Arg
20 25 30

<210> 244

<211> 32

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

20 <400> 244

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Arg
20 25 30

25 <210> 245

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 245

35

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp Arg
20 25 30

<210> 246

<211> 32

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

45

<400> 246

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Cys Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 247

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 247

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Trp Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 248

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 248

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Gln Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 249

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 249

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Val Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 250
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 250
 10
 Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 Met Asn Leu Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
 20 25 30
 15
 <210> 251
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 251
 Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 Met Asn Ser Val Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
 20 25 30
 25
 <210> 252
 <211> 32
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 35 <400> 252
 Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 Met Asn Ser Ala Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
 20 25 30
 40
 <210> 253
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 253

ES 2 594 893 T3

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Glu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

5 <210> 254
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 254

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Gly Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

20 <210> 255
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

25 <400> 255

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Val Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

30 <210> 256
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

40 <400> 256

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Leu Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 257
 <211> 32
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 10 <400> 257

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Gly Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

15 <210> 258
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 258

25

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 259
 <211> 32
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 35 <400> 259

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Met Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

40 <210> 260
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 260

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Trp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

5 <210> 261
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 261

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Lys Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

15

20 <210> 262
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 262

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

30 <210> 263
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

40 <400> 263

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Gln Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

5 <210> 264
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 10 <400> 264

 Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

 Met Asn Ser Leu Arg Arg Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
 20 25 30

 15 <210> 265
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 265

 25 Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

 Met Asn Ser Leu Arg Ala Leu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
 20 25 30

 30 <210> 266
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 35 <400> 266

 Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

 Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
 20 25 30

 40 <210> 267
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 267

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

5

<210> 268

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 268

15

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Ser Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 269

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

25

<400> 269

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Asn Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

30

<210> 270

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 270

40

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala His Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 271
 <211> 32
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 10 <400> 271

Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Ser	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Arg
			20					25					30		

 15 <210> 272
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 272

 25

Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Gly	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Arg
			20					25					30		

 30 <210> 273
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 35 <400> 273

Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	

Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Trp	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Arg
			20					25					30		

 40 <210> 274
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 274

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

5

<210> 275

<211> 32

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

15

<400> 275

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

20

<210> 276

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 276

30

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 277

<211> 32

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

40

<400> 277

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp His Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 278

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 278

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Asp Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 279

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 279

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 280

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 280

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Arg Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 281
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

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

<400> 281

10

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Lys Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 282
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

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

20

<400> 282

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

25

<210> 283
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

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

<400> 283

35

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Lys Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 284
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

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

45

<400> 284

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

- 5 <210> 285
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
- <400> 285

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Trp Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

- 20 <210> 286
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
- 25 <400> 286

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Gly Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

- 30 <210> 287
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
- 40 <400> 287

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Val Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 288

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 288

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Leu Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 289

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 289

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Ile Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 290

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 290

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 291

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 291

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Trp Cys Ser Arg
20 25 30

<210> 292

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 292

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Gly Ser Arg
20 25 30

<210> 293

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 293

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 Gly Cys
20

<210> 294

<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 294

10
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 Ser Cys

20

15 <210> 295
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 295

25
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 Ala
20

30 <210> 296
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 296

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 Asn
20

40

45 <210> 297
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 297

5

His Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 298

10

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 298

Phe Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

20

<210> 299

<211> 32

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 299

30

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

35

<210> 300

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 300

45

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
 20 25 30

<210> 301

<211> 32

<212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

5

<400> 301

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Cys Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25 30

10

<210> 302

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 302

20

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Arg
20 25 30

25

<210> 303

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 303

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
20 25 30

35

<210> 304

<211> 32

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

45

<400> 304

ES 2 594 893 T3

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 305

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 305

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Arg
20 25 30

<210> 306

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 306

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Arg
20 25 30

<210> 307

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 307

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 308

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

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 308

10

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Arg
20 25 30

<210> 309
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

20 <400> 309

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp Arg
20 25 30

25 <210> 310
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

35 <400> 310

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

40 <210> 311
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 311

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
20 25 30

<210> 312

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 312

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Arg
20 25 30

<210> 313

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 313

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Arg
20 25 30

<210> 314

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 314

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp Arg
20 25 30

<210> 315
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

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

<400> 315

10

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 316
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

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

20

<400> 316

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
20 25 30

25

<210> 317
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

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

35

<400> 317

Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Arg
20 25 30

40

<210> 318
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

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

<400> 318

Arg	Ala	Ser	Ser	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Gly
1				5					10	

5

<210> 319

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 319

15

Arg	Ala	Ser	Lys	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Gly
1				5					10	

20

<210> 320

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 320

Arg	Ala	Ser	Val	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Gly
1				5					10	

30

<210> 321

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 321

40

Arg	Ala	Ser	Leu	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Gly
1				5					10	

45

<210> 322

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 322

55

Arg	Ala	Ser	Phe	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Gly
1				5					10	

<210> 323
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10
 <400> 323
 Arg Ala Ser Ile Asp Val Asn Thr Ala Val Gly
 1 5 10
 <210> 324
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20
 <400> 324
 Arg Ala Ser Tyr Asp Val Asn Thr Ala Val Gly
 1 5 10
 25
 <210> 325
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <400> 325
 Arg Ala Ser Arg Asp Val Asn Thr Ala Val Gly
 1 5 10
 40
 <210> 326
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 326
 50
 Arg Ala Ser Ser Asp Val Asn Thr Ala Val Asp
 1 5 10
 55
 <210> 327
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 327

Arg Ala Ser Lys Asp Val Asn Thr Ala Val Asp
1 5 10

10

- <210> 328
- <211> 11
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 328

Arg Ala Ser Val Asp Val Asn Thr Ala Val Asp
1 5 10

20	<210> 329
	<211> 11
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
25	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 329

30

Arg Ala Ser Leu Asp Val Asn Thr Ala Val Asp
1 5 10

35 <210> 330
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 330

Arg Ala Ser Phe Asp Val Asn Thr Ala Val Asp
1 5 10

10 <210> 331
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 331

Arg Ala Ser Ile Asp Val Asn Thr Ala Val Asp
1 5 10

<210> 332
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10
 <400> 332
 10
 Arg Ala Ser Tyr Asp Val Asn Thr Ala Val Asp
 1 5 10
 15
 <210> 333
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 333
 25
 Arg Ala Ser Arg Asp Val Asn Thr Ala Val Asp
 1 5 10
 30
 <210> 334
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <400> 334
 40
 Arg Ala Ser Ser Asp Val Asn Thr Ala Val Val
 1 5 10
 45
 <210> 335
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 335
 50
 Arg Ala Ser Lys Asp Val Asn Thr Ala Val Val
 1 5 10
 55
 <210> 336
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 336

	Arg	Ala	Ser	Val	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val
5	1				5					10	

<210> 337

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 337

	Arg	Ala	Ser	Leu	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val
	1				5					10	

20 <210> 338

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 338

30

	Arg	Ala	Ser	Phe	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val
	1				5					10	

<210> 339

<211> 11

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 339

	Arg	Ala	Ser	Ile	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val
	1				5					10	

45

<210> 340

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 340

55

	Arg	Ala	Ser	Tyr	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val
	1				5					10	

5 <210> 341
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 10 <400> 341

 Arg Ala Ser Arg Asp Val Asn Thr Ala Val Val
 1 5 10

 15 <210> 342
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 342

 25
 Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Thr Ala Val Gly
 1 5 10

 30 <210> 343
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 35 <400> 343

 Arg Ala Ser Gln Ala Val Asn Thr Ala Val Gly
 1 5 10

 40 <210> 344
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 344

 50
 Arg Ala Ser Gln Asn Val Asn Thr Ala Val Gly
 1 5 10

 55 <210> 345
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 345

5

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

<210> 346

<211> 11

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 346

Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Thr Ala Val Asp
1 5 10

20

<210> 347

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 347

30

Arg Ala Ser Gln Ala Val Asn Thr Ala Val Asp
1 5 10

35

<210> 348

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 348

Arg Ala Ser Gln Asn Val Asn Thr Ala Val Asp
1 5 10

45

<210> 349

<211> 11

<212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<400> 349

		Arg	Ala	Ser	Gln	Leu	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Asp
		1				5					10	
5	<210>	350										
	<211>	11										
	<212>	PRT										
	<213>	Secuencia artificial										
10	<220>											
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético										
	<400>	350										
15		Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val
		1				5					10	
20	<210>	351										
	<211>	11										
	<212>	PRT										
	<213>	Secuencia artificial										
25	<220>											
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético										
	<400>	351										
30		Arg	Ala	Ser	Gln	Ala	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val
		1				5					10	
35	<210>	352										
	<211>	11										
	<212>	PRT										
	<213>	Secuencia artificial										
	<220>											
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético										
	<400>	352										
40		Arg	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val
		1				5					10	
45	<210>	353										
	<211>	11										
	<212>	PRT										
	<213>	Secuencia artificial										
50	<220>											
	<223>	Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético										
	<400>	353										
55		Arg	Ala	Ser	Gln	Leu	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val
		1				5					10	
	<210>	354										

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

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 354

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

<210> 355
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
20 <400> 355

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

Asp

25 <210> 356
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 356

35

Trp Gly Gly Lys Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 357
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 357

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10

50

<210> 358
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 358

5

Trp Gly Gly Asp Gly Pro Tyr Ala Met Asp Lys
1 5 10

<210> 359

10

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 359

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

20

<210> 360

<211> 11

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 360

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asp Thr Ala Val Ala
1 5 10

35

<210> 361

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 361

45

Arg Ala Ser Lys Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 362

<211> 11

50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<400> 362

Arg Ala Ser Gln Lys Val Asn Thr Ala Val Ala

5 1 5 10

<210> 363

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 363

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

20 <210> 364

 $\langle 211 \rangle$ 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 364

30

Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 365

 $\langle 211 \rangle$ 7

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <400> 365

Ser Ala Lys Phe Leu Tyr Ser
1 5

45 $\langle 210 \rangle$ 366

 $\langle 211 \rangle$ 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 366

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Lys
1 5

5 <210> 367
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 10 <400> 367

Ser Ala Ser Phe Leu Glu Ser
1 5

 15 <210> 368
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 368

 25

Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Thr
1 5

 30 <210> 369
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 369

Ser Ala Ser Trp Leu Trp Ser
1 5

 40 <210> 370
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 370

 50

Gln Gln Ala Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

 55 <210> 371
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 371

5

Gln Gln His Ala Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 372

<211> 9

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 372

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

20

<210> 373

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 373

30

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Leu
1 5

<210> 374

35

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 374

Gln Gln Phe Trp Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

45

<210> 375

<211> 10

<212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<400> 375

Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser Tyr Ile His
1 5 10

5 <210> 376
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 376

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Ile His
1 5 10

15 <210> 377
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 377

Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser Tyr Ile His
1 5 10

30 <210> 378
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 378

Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Ile His
1 5 10

40 <210> 379
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
50 <400> 379

Gly Phe Ser Ile Tyr Tyr Ser Tyr Ile His
1 5 10

55 <210> 380
<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 380

10 Gly Phe Ser Ile Tyr Tyr Ser Tyr Ile His
1 5 10

<210> 381

<211> 10

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <400> 381

Gly Phe Tyr Ile Tyr Ser Ser Tyr Ile His
1 5 10

25 <210> 382

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 382

35
Ser Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 383

<211> 17

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45

<400> 383

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

Gly

50 $\langle 210 \rangle$ 384

 $\langle 211 \rangle$ 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 384

Tyr Tyr Ser Tyr Ala Phe Asp Tyr
1 5

10 <210> 385
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

20 <400> 385

Tyr Tyr Ser Ser Gly Phe Asp Tyr
1 5

25 <210> 386
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 386

Tyr Tyr Ser Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5

35 <210> 387
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <400> 387

Trp Trp Ser Ser Ala Phe Asp Tyr
1 5

50 <210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 388

Trp Trp Ser Ser Ala Met Asp Tyr
1 5

5 <210> 389
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 389

Trp Trp Ser Trp Gly Phe Asp Tyr
1 5

15 <210> 390
 <211> 8
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25 <400> 390

Trp Trp Ser Ser Ala Phe Asp Tyr
1 5

30 <210> 391
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 391

Trp Trp Ser Ser Gly Phe Asp Tyr
1 5

40 <210> 392
 <211> 8
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 50 <400> 392

Trp Trp Ser Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5

55 <210> 393
 <211> 8

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 393

 Trp Trp Ser Ser Ala Phe Asp Tyr
 1 5
 10
 <210> 394
 <211> 8
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20 <400> 394

 Trp Trp Ser Ser Ala Leu Asp Tyr
 1 5
 25
 <210> 395
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 395
 35
 Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Ser Tyr Ile His
 1 5 10
 <210> 396
 <211> 10
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 45 <400> 396

 Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Ile His
 1 5 10
 50
 <210> 397
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 397

		Gly Phe Tyr Ile Ser Tyr Ser Tyr Ile His
		1 5 10
5	<210> 398	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 398	
15		
		Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser Tyr Ile His
		1 5 10
	<210> 399	
	<211> 10	
20	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
25	<400> 399	
		Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser Ser Ile His
		1 5 10
30	<210> 400	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 400	
40		
		Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ile His
		1 5 10
	<210> 401	
45	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 401	
		Gly Phe Ser Ile Trp Trp Ser Trp Ile His
		1 5 10
55		

<210> 402
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

Gly Phe Ser Ile Trp Ser Ser Trp Ile His

1 5 10

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

<400> 402

<210> 403
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 403

Gly Phe Ser Ile Ser Trp Ser Trp Ile His

1 5 10

<210> 404
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 404

Gly Phe Trp Ile Trp Ser Ser Ser Ile His

1 5 10

<210> 405
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 405

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Trp Ile His

1 5 10

<210> 406
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 406

5

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

Gly

<210> 407

<211> 17

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 407

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

Gly

20

<210> 408

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 408

30

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

Gly

<210> 409

35

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 409

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

Gly

45

<210> 410
 <211> 17
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

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

 10 <400> 410

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

 Gly

 15 <210> 411
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 411

 25 Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Trp Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

 Gly

 30 <210> 412
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 35 <400> 412

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

 Gly

 40 <210> 413
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 413

 50

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

Gly

5 <210> 414
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 414

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

Gly

15

20 <210> 415
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

25 <400> 415

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

Gly

30 <210> 416
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 416

40

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

Gly

45 <210> 417
<211> 17
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<400> 417

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

Gly

10

<210> 418

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 418

20

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

Gly

25

<210> 419

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 419

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

Gly

35

<210> 420

<211> 8

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45

<400> 420

Trp Ser Ser Ser Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 421
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10
 <400> 421
 Trp Trp Ser Ser Ala Met Asp Tyr
 1 5
 15
 <210> 422
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 422
 Trp Trp Ser Ser Ala Leu Asp Tyr
 1 5
 25
 <210> 423
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <400> 423
 Phe Ser Phe Ser Ser Ser Ser Phe Ala Met Asp Tyr
 1 5 10
 40
 <210> 424
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 424
 50
 Phe Ser Phe Ser Ser Ser Ser Phe Ala Ile Asp Tyr
 1 5 10
 55
 <210> 425
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 425

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

<210> 426

<211> 15

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 426

Tyr Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Phe Gly Leu Asp Tyr
1 5 10 15

20 <210> 427

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 427

30

Trp Trp Ser Ser Ala Ile Asp Tyr
1 5

<210> 428

<211> 8

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 428

Trp Trp Ser Ser Ala Leu Asp Tyr
1 5

45

<210> 429

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 429

55

Trp Trp Ser Ser Gly Met Asp Tyr
1 5

5 <210> 430
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 430

Trp Trp Ser Ser Ala Phe Asp Tyr
1 5

15 <210> 431
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 431

Trp Ser Ser Ser Ala Phe Asp Tyr
1 5

25 <210> 432
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 432

Trp Trp Ser Ser Ala Met Asp Tyr
1 5

40 <210> 433
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 433

Trp Ser Ser Trp Gly Leu Asp Tyr
1 5

55 <210> 434
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 434

	Ser	Ser	Trp	Ser	Ser	Trp	Ser	Ser	Ala	Leu	Asp	Tyr
5	1				5					10		

<210> 435

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 435

	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Trp	Trp	Ser	Ala	Ile	Asp	Tyr
	1				5					10		

20 <210> 436

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 436

	Ser	Ser	Trp	Ser	Ser	Trp	Ser	Trp	Ala	Leu	Asp	Tyr
30	1				5					10		

<210> 437

<211> 12

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <400> 437

	Ser	Ser	Trp	Ser	Ser	Trp	Ser	Ser	Ala	Met	Asp	Tyr
	1				5					10		

45 <210> 438

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 438

	Gly	Phe	Ser	Ile	Trp	Ser	Ser	Ser	Ile	His
55	1				5				10	

5 <210> 439
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 439

 Gly Phe Ser Ile Tyr Ser Tyr Tyr Ile His
 1 5 10

 15 <210> 440
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 440

 Gly Phe Tyr Ile Ser Tyr Ser Tyr Ile His
 1 5 10

 25 <210> 441
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 441

 Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser Tyr Ile His
 1 5 10

 40 <210> 442
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 442

 50 Gly Phe Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Ile His
 1 5 10

 55 <210> 443
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 443

Gly	Phe	Ser	Ile	Tyr	Ser	Ser	Tyr	Ile	His
1				5					10

10 <210> 444

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 444

20

Gly	Phe	Tyr	Ile	Ser	Ser	Ser	Tyr	Ile	His
1				5					10

<210> 445

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 445

Gly	Phe	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Ser	Ser	Ile	His
1				5					10

35

<210> 446

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 446

45

Gly	Phe	Tyr	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Ile	His
1				5					10

50 <210> 447

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 447

		Gly Phe Ser Ile Tyr Tyr Ser Ser Ile His
		1 5 10
5	<210> 448 <211> 10 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético <400> 448	
15		Gly Phe Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ile His
		1 5 10
20	<210> 449 <211> 10 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
25	<400> 449	
30		Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser Ser Ile His
		1 5 10
35	<210> 450 <211> 10 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético <400> 450	
40		Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Ser Tyr Ile His
		1 5 10
45	<210> 451 <211> 10 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
50	<400> 451	
55		Gly Phe Ser Ile Lys Ser Ser Tyr Ile His
		1 5 10
	<210> 452 <211> 10	

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 452

10 Gly Phe Ser Ile Lys Tyr Ser Tyr Ile His
1 5 10

<210> 453

$\langle 211 \rangle$ 10

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <400> 453

Gly Phe Ser Ile Lys Ser Ser Tyr Ile His
1 5 10

25 <210> 454

$\langle 211 \rangle$ 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 454

35

Gly Phe Tyr Ile Lys Ser Ser Tyr Ile His
1 5 10

<210> 455

$\langle 211 \rangle$ 10

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45

Gly Phe Ser Ile Lys Ser Ser Tyr Ile His
1 5 10

50

<210> 450

<211> 17

<212> PRT

55

<220>

<400> 456

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

Gly

5

<210> 457

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 457

15

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

Gly

<210> 458

20

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 458

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

Gly

30

<210> 459

<211> 17

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 459

40

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

Gly

45

<210> 460

<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 460

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

Gly

<210> 461
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

20 <400> 461

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

Gly

25 <210> 462
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

35 <400> 462

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

Gly

40 <210> 463
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 463

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

Gly

5 <210> 464
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 464

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

Gly

15 <210> 465
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25 <400> 465

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

Gly

30 <210> 466
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 466

Ser Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

40 <210> 467
 <211> 17
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<400> 467

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

Gly

10

<210> 468

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 468

20

Ser Ser Trp Ser Ser Trp Ser Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 469

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 469

30

Tyr Tyr Ser Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5

35

<210> 470

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 470

45

Tyr Tyr Ser Tyr Ala Phe Asp Tyr
1 5

50

<210> 471

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 471

5 Tyr Tyr Ser Ser Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 472

<211> 8

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 472

Tyr Tyr Ser Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5

20 <210> 473

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 473

30 Tyr Tyr Ser Tyr Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 474

<211> 8

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <400> 474

Tyr Tyr Ser Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5

45 <210> 475

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

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

<400> 475

55 Ser Ser Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 476
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 476

10

Tyr Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 477
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 477

20

Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Phe
1 5 10 15

Asp Tyr

25

<210> 478
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 478

35

Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ala
1 5 10 15

Phe Asp Tyr

40

<210> 479
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 479

Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Ala Leu
1 5 10

50

<210> 480

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

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 480

Gly Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Ile
 1 5

10

<210> 481
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

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

20

<400> 481

Glu Tyr Tyr Gln Gly Tyr Gly Pro Tyr Arg Ser Thr Tyr Gly Leu
 1 5 10 15

25

<210> 482
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 482

35

Tyr Tyr Ser Ser Gly Phe Asp Tyr
 1 5

40

<210> 483
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 483

Tyr Tyr Gly Tyr Gly Met Asp Tyr
 1 5

50

<210> 484
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 484

		Tyr Tyr Gly Tyr Gly Leu Asp Tyr
		1 5
5	<210> 485	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 485	
15		
		Tyr Tyr Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr
		1 5
	<210> 486	
	<211> 8	
20	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
25	<400> 486	
30		
		Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Asp Tyr
		1 5
	<210> 487	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 487	
40		
		Tyr Tyr Gly Gly Ala Phe Asp Tyr
		1 5
45	<210> 488	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 488	
55		
		Gly Phe Ser Ile Lys Tyr Ser Tyr Ile His
		1 5 10
	<210> 489	
	<211> 10	

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 489

Gly	Phe	Ser	Ile	Lys	Ser	Ser	Tyr	Ile	His
1				5					10

10

<210> 490

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 490

20

Gly	Phe	Ser	Ile	Lys	Tyr	Ser	Tyr	Ile	His
1				5					10

25

<210> 491

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 491

Gly	Phe	Ser	Ile	Lys	Tyr	Ser	Ser	Ile	His
1				5					10

35

<210> 492

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45

<400> 492

Gly	Phe	Ser	Ile	Lys	Ser	Tyr	Ser	Ile	His
1				5					10

50

<210> 493

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 493

Gly Phe Ser Ile Lys Ser Ser Ser Ile His
1 5 10

5 <210> 494
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 494

Gly Phe Tyr Ile Lys Ser Ser Ser Ile His
1 5 10

15

20 <210> 495
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

25 <400> 495

Gly Phe Tyr Ile Lys Ser Tyr Ser Ile His
1 5 10

30 <210> 496
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 496

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

Gly

45 <210> 497
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 497

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

Gly

<210> 498

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 498

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

Gly

<210> 499

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 499

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

Gly

<210> 500

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 500

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

Gly

<210> 501

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 501

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

Gly

10 <210> 502
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 502

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

Gly

25 <210> 503
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 503

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

Gly

35 <210> 504
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 504

45

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

Gly

5 <210> 505
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 505

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

Gly

15 <210> 506
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25 <400> 506

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

Gly

30 <210> 507
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 507

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

Gly

40 <210> 508
 <211> 9
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 508

5

Tyr Tyr Gly Arg Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 509

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 509

Tyr Ser Tyr Ser Gly Ala Leu Asp Tyr
1 5

20

<210> 510

<211> 9

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 510

Tyr Arg Tyr Tyr Gly Ala Leu Asp Tyr
1 5

35

<210> 511

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 511

45

Tyr Arg Tyr Gly Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 512

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<400> 512

Tyr Tyr Gly Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 513
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 513

Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 514
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 514

Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 515
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 515

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

<210> 516
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 516

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

<210> 517
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 517

 Ser Gly Gly Tyr Ser Arg Gly Ile Asp Tyr
 1 5 10
 10
 <210> 518
 <211> 10
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20 <400> 518

 Gly Tyr Ser Tyr Ser Arg Gly Ile Asp Tyr
 1 5 10
 25 <210> 519
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 519
 35
 Gly Tyr Ser Tyr Ser Arg Gly Met Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 520
 <211> 10
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 45 <400> 520

 Gly Ser Ser Tyr Ser Tyr Gly Met Asp Tyr
 1 5 10
 50 <210> 521
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 521

Gly	Ser	Gly	Tyr	Gly	Tyr	Gly	Met	Asp	Tyr
1				5					10

5

<210> 522

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 522

15

Gly	Ser	Gly	Tyr	Gly	Tyr	Gly	Ile	Asp	Tyr
1				5					10

20

<210> 523

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 523

Gly	Arg	Arg	Tyr	Ser	Arg	Gly	Ile	Asp	Tyr
1				5					10

30

<210> 524

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 524

40

Gly	Gly	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Gly	Met	Asp	Tyr
1				5					10

45

<210> 525

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 525

55

Gly	Gly	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Gly	Met	Asp	Tyr
1				5					10

<210> 526
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 526
 10
 Gly Gly Arg Tyr Gly Tyr Gly Leu Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 527
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20
 <400> 527
 Gly Phe Tyr Ile Lys Ser Ser Ser Ile His
 1 5 10
 25
 <210> 528
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <400> 528
 Gly Phe Ser Ile Lys Ser Ser Ser Ile His
 1 5 10
 40
 <210> 529
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 529
 50
 Gly Phe Ser Ile Lys Tyr Ser Ser Ile His
 1 5 10
 55
 <210> 530
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 530

5 Gly Phe Ser Ile Lys Ser Tyr Ser Ile His
1 5 10

<210> 531

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 531

15

Gly Phe Tyr Ile Lys Ser Ser Tyr Ile His
1 5 10

<210> 532

20 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 532

Gly Phe Tyr Ile Lys Ser Tyr Ser Ile His
1 5 10

30

<210> 533

<211> 17

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 533

40

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

Gly

<210> 534

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 534

55

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

Gly

5 <210> 535
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 535

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

Gly

15 <210> 536
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 536

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

Gly

30 <210> 537
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 537

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

Gly

40 <210> 538
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 538

5

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

Gly

<210> 539

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 539

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

Gly

20

<210> 540

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 540

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

Gly

35

<210> 541

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 541

45

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

Gly

<210> 542
 <211> 17
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

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

10 <400> 542

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

Gly

15 <210> 543
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 543

25

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

Gly

<210> 544
 <211> 17
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

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

35 <400> 544

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

Gly

40 <210> 545
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 545

50

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

Gly

5 <210> 546
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 546

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

Gly

15 <210> 547
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25 <400> 547

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

Gly

30 <210> 548
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 548

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

Gly

40 <210> 549
 <211> 10
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 549

5

Gly Gly Arg Tyr Gly Arg Gly Ile Asp Tyr
1 5 10

<210> 550

10

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 550

Gly Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Ile Asp Tyr
1 5 10

20

<210> 551

<211> 12

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 551

Tyr Tyr Tyr Ser Gly Gly Ser Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10

35

<210> 552

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 552

45

Ser Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser Gly Met Asp Tyr
1 5 10

50

<210> 553

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 553

Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

5 <210> 554
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 554

Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Gly Ala Ile Asp Tyr
1 5 10

15 <210> 555
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 555
 25

Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10

30 <210> 556
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 35 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 556

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

40 <210> 557
 <211> 14
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 50 <400> 557

Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Gly Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10

55 <210> 558
 <211> 14
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<400> 558

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

10

<210> 559

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 559

20

Ser Asp Tyr Tyr Gly Tyr Tyr Ser Gly Tyr Gly Ile Asp Tyr
1 5 10

25

<210> 560

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 560

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

35

<210> 561

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45

<400> 561

Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Gly Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10

50

<210> 562

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 562

5

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

<210> 563

<211> 14

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 563

Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10

20

<210> 564

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 564

30

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

35

<210> 565

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 565

Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Ala Ile Asp Tyr
1 5 10

45

<210> 566

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<400> 566

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

	<210> 567
	<211> 10
	<212> PRT
5	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
10	<400> 567
	Gly Phe Asn Tyr Lys Asp Ser Ser Ser His
	1 5 10
15	<210> 568
	<211> 10
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
20	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
	<400> 568
25	
	Gly Phe Asn Tyr Lys Asp Ser Tyr Ser His
	1 5 10
	<210> 569
	<211> 10
30	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
35	<400> 569
	Gly Phe Asn Ser Lys Asp Ser Tyr Ser His
	1 5 10
40	
	<210> 570
	<211> 10
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
45	
	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
	<400> 570
50	
	Gly Phe Asn Tyr Lys Asp Ser Tyr Ile His
	1 5 10
	<210> 571
	<211> 10
55	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 571

5

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

<210> 572

10

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 572

Arg Ser Tyr Pro Thr Ser Asn Ser Tyr Ser Arg Ser Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

20

<210> 573

<211> 18

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 573

Arg Tyr Tyr Ser Thr Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Ser Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

35

<210> 574

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 574

45

Arg Ser Tyr Pro Thr Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Ser Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 575

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

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 575

10
Arg Ser Tyr Ser Thr Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Ser Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

15 <210> 576
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

20 <400> 576

Arg Ser Tyr Pro Thr Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

25 <210> 577
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

35 <400> 577

Arg Tyr Tyr Pro Thr Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Ser Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

40 <210> 578
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 578

Arg Ser Tyr Pro Thr Ser Asn Tyr Tyr Thr Arg Ser Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 579

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 579

Arg Tyr Tyr Pro Thr Ser Asn Ser Tyr Ser Arg Ser Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 580

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 580

Arg Ser Tyr Pro Thr Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 581

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 581

Arg Tyr Tyr Pro Thr Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 582

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

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

5 <400> 582

Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Gly Ile Asp Tyr
1 5 10

10 <210> 583
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 583

20 **Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Gly Leu Asp Tyr**
1 5 10

25 <210> 584
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 584

Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10

35 <210> 585
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 585

45 **Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Gly Gly Ser Gly Leu Asp Tyr**
1 5 10

50 <210> 586
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 586

Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Gly Gly Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10

5

<210> 587

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 587

15

Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Gly Gly Tyr Gly Ile Asp Tyr
1 5 10

20

<210> 588

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25

<400> 588

Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Gly Gly Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10

30

<210> 589

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 589

40

Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Gly Gly Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10

45

<210> 590

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 590

55

Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Gly Gly Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10

5 <210> 591
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 591

 10

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

 15 <210> 592
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 592

 25 Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Gly Gly Tyr Gly Met Asp Tyr
 1 5 10

 30 <210> 593
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 593

 Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Gly Gly Tyr Gly Met Asp Tyr
 1 5 10

 40 <210> 594
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 594

 50

 Gly Tyr Tyr Tyr Gly Tyr Tyr Ser Gly Tyr Gly Ile Asp Tyr
 1 5 10

 55 <210> 595
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 595

5

Gly Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 596

<211> 14

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 596

Gly Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Ala Ile Asp Tyr
1 5 10

20

<210> 597

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 597

30

Gly Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

35

<210> 598

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 598

Gly Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Ser Gly Ile Asp Tyr
1 5 10

45

<210> 599

<211> 14

<212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<400> 599

Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ala Ile Asp Tyr
1 5 10

5 <210> 600
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 600

Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Met Asp Tyr
1 5 10

15 <210> 601
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 601

Gly Phe Tyr Ile Lys Ser Tyr Ser Ile His
1 5 10

30 <210> 602
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 602

Gly Phe Tyr Ile Lys Ser Ser Tyr Ile His
1 5 10

40 <210> 603
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 603

Gly Phe Tyr Ile Lys Ser Ser Ser Ile His
1 5 10

55 <210> 604
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 604

Gly	Phe	Ser	Ile	Lys	Tyr	Ser	Ser	Ile	His
1				5					10

10 <210> 605
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 605

Gly	Phe	Ser	Ile	Lys	Ser	Ser	Ser	Ile	His
1				5					10

25 <210> 606
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 606

Gly	Phe	Ser	Ile	Lys	Tyr	Ser	Ser	Ile	His
1				5					10

35 <210> 607
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 607

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

Gly

50 <210> 608
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 608

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

Gly

5

<210> 609

<211> 17

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 609

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

Gly

20

<210> 610

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 610

30

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

Gly

<210> 611

<211> 17

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 611

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

Gly

45

<210> 612
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

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

<400> 612

10

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

Gly

<210> 613
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

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

20

<400> 613

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

Gly

25

<210> 614
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

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

35

<400> 614

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

Gly

40

<210> 615
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

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

<400> 615

50

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

Gly

<210> 616

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 616

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

Gly

<210> 617

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 617

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

Gly

<210> 618

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 618

Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Tyr Ser Gly Ser Gly Met Asp Tyr

1

5

10

<210> 619

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 619

5

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

<210> 620

10

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 620

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

20

<210> 621

<211> 14

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 621

30

Gly Arg Tyr Ser Gly Tyr Tyr Gly Gly Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10

35

<210> 622

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 622

45

Tyr Tyr Tyr Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 623

<211> 15

<212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 623

55

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

<210> 624
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 624

Tyr Arg Ser Tyr Tyr Ser Tyr Arg Tyr Gly Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 625
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 625

Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Gly Gly Ser Gly Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 626
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 626

Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Gly Gly Ser Gly Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 627
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 627

Tyr Gly Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Ser Gly Ser Ala Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 628
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

5 <400> 628

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

10 <210> 629
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 629

20 **Arg Arg Ser Tyr Tyr Ser Tyr Arg Tyr Ser Tyr Gly Leu Asp Tyr**
1 5 10 15

<210> 630
<211> 15
25 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
30 <400> 630

Arg Arg Ser Tyr Tyr Ser Tyr Ser Arg Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

35 <210> 631
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 631

45 **Tyr Tyr Tyr Gly Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Gly Leu Asp Tyr**
1 5 10 15

50 <210> 632
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 632

		Tyr Tyr Tyr Gly Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Gly Gly Ser Gly Leu Asp Tyr
	1	5 10 15
5	<210> 633	
	<211> 16	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 633	
	Tyr Tyr Tyr Gly Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Gly Gly Ser Ala Met Asp Tyr	
	1	5 10 15
15	<210> 634	
	<211> 16	
	<212> PRT	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
25	<400> 634	
	Tyr Tyr Tyr Ser Gly Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Phe Asp Tyr	
	1	5 10 15
30	<210> 635	
	<211> 16	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 635	
40	Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Gly Gly Ile Asp Tyr	
	1	5 10 15
	<210> 636	
	<211> 16	
45	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
50	<400> 636	
	Tyr Tyr Ser Ser Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Tyr	
	1	5 10 15
55	<210> 637	
	<211> 10	

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 637

10 Gly Phe Tyr Ile Lys Ser Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 638

<211> 10

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <400> 638

Gly Phe Ser Ile Lys Ser Ser Ser Ile His
1 5 10

25 <210> 639

$\langle 211 \rangle$ 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 639

35

Gly Phe Ser Ile Lys Tyr Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 640

 $\langle 211 \rangle$ 10

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <400> 640

Gly Phe Tyr Ile Lys Tyr Ser Ser Ile His
1 5 10

50 $\langle 210 \rangle$ 641

 $\langle 211 \rangle$ 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

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

<400> 641

Gly Phe Ser Ile Lys Ser Ser Tyr Ile His
1 5 10

5 <210> 642
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 642

Gly Phe Phe Ile Lys Tyr Tyr Tyr Ile His
1 5 10

15

20 <210> 643
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
25
<400> 643

Gly Phe Ser Ile Lys Ser Ser Tyr Ile His
1 5 10

30 <210> 644
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

40 <400> 644

Gly Phe Tyr Ile Lys Ser Tyr Ser Ile His
1 5 10

45 <210> 645
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 645

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

Gly

5 <210> 646
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 646

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

Gly

15 <210> 647
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 647

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

Gly

30 <210> 648
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 648

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

Gly

40 <210> 649
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 649

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

Gly

5

<210> 650

<211> 17

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 650

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

Gly

20

<210> 651

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 651

30

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

Gly

<210> 652

<211> 17

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 652

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

Gly

45

<210> 653
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

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

<400> 653

10

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

Gly

<210> 654
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

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

20

<400> 654

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

Gly

25

<210> 655
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

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

35

<400> 655

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

Gly

40

<210> 656
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

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

<400> 656

50

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

Gly

5 <210> 657
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 657

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

Gly

15 <210> 658
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25 <400> 658

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

30 <210> 659
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 659

Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5 10 15

40 <210> 660
 <211> 16
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 50 <400> 660

Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 661
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 661

Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Gly Gly Ser Ala Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 662
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 662

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

<210> 663
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 663

Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Gly Gly Ser Gly Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 664
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 664

Tyr Ser Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 665
 <211> 16

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 665

10 Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Gly Ser Gly Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 666

<211> 16

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <400> 666

Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Gly Gly Ser Gly Ile Asp Tyr
1 5 10 15

25 <210> 667

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 667

35 Arg Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ser Arg Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 668

<211> 17

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <400> 668

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

Tyr

50 <210> 669

<211> 21

<212> PRT

55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 669

5

Tyr Arg Tyr Tyr Tyr Ser Arg Tyr Gly Tyr Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Arg Ala Leu Asp Tyr
20

<210> 670

10

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 670

Arg Tyr Ser Ser Gly Met Asp Tyr
1 5

20

<210> 671

<211> 9

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 671

30

Tyr Ser His Ser Gly Ala Phe Asp Tyr
1 5

35

<210> 672

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 672

45

Gly Tyr Ser Tyr Gly His Gly Ile Asp Tyr
1 5 10

<210> 673

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<400> 673

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

5

<210> 674

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 674

15

Gly Ser Ser Tyr Ser Trp Gly Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 675

<211> 10

20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25

<400> 675

Gly Ser Arg Tyr Ser His Gly Met Asp Tyr
1 5 10

30

<210> 676

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 676

40

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

45

<210> 677

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 677

Gly Phe Tyr Ile Lys Tyr Ser Ser Ile His
1 5 10

55

<210> 678

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

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 678

10

Gly Phe Ser Ile Lys Tyr Ser Ser Ile His
1 5 10

<210> 679
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 679

20

Gly Phe Ser Ile Lys Tyr Ser Tyr Ile His
1 5 10

25

<210> 680
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 680

35

Gly Phe Ser Ile Lys Tyr Ser Tyr Ile His
1 5 10

40

<210> 681
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 681

45

Gly Phe Tyr Ile Lys Tyr Ser Tyr Ile His
1 5 10

50

<210> 682
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

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

<400> 682

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

Gly

5

<210> 683
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

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

15

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

Gly

20

<210> 684
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

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

<400> 684

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

Gly

30

<210> 685
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

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

40

<400> 685

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

Gly

45

<210> 686

<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 686

10

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

Gly

15 <210> 687
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

20 <400> 687

25 Gly Met Ser Tyr Gly Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 688
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

35 <400> 688

Gly Gly Arg Tyr Asn His Gly Leu Asp Tyr
1 5 10

40 <210> 689
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 689

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

50 Tyr

<210> 690
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 690
 10
 Ser Ser Trp Ser Ser Arg Gly Val Ser Tyr Ser Arg Thr Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Met Asp Tyr
 15
 <210> 691
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 691
 Glu Gly Tyr Tyr Ser Val Ser Gly Ser Tyr Ser Tyr Ser Thr Arg Gly
 1 5 10 15
 Gly Pro Asp Tyr
 20
 25
 <210> 692
 <211> 11
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 692
 Trp Gly Gly Asp Gly Phe Phe Ala Met Asp Tyr
 1 5 10
 40
 <210> 693
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 693
 50
 Trp Gly Gly Trp Gly Phe Phe Ala Met Asp Val
 1 5 10

5

<210>	694
<211>	11
<212>	PRT
<213>	Secuencia artificial
<220>	
<223>	Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

10 <400> 694

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

15 <210> 695
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 695

25

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

30 <210> 696
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 696

Trp Gly His Asp Gly Met Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

40

<210> 697
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 697

50

Trp Gly Ala Asp Gly Asn Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

55 <210> 698
 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 698

10 Trp Gly Arg Ser Gly Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 699

<211> 12

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <400> 699

Trp Gly Ala Ser Gly Leu Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

25 <210> 700

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 700

35

Trp Gly Arg Asp Gly Leu Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 701

 $\langle 211 \rangle$ 11

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <400> 701

Trp Gly Ser Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

50 $\langle 210 \rangle$ 702

 $\langle 211 \rangle$ 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 702

Trp Gly Thr Asp Gly Ala Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

- 5 <210> 703
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 703

Trp Gly Lys Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

- 15 <210> 704
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 25 <400> 704

Trp Gly Leu Asp Gly His Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

- 30 <210> 705
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <400> 705

Trp Gly His Leu Gly Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

- 40 <210> 706
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- 50 <400> 706

Trp Gly Gly Asp Gly Pro Phe Tyr Ala Met Lys Tyr
1 5 10

- 55 <210> 707

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

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 707

10

Trp Gly Gly Asp Gly Pro Phe Tyr Ala Met Leu Tyr
1 5 10

<210> 708
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 708

Trp Gly Gly Asp Gly Pro Phe Tyr Ala Met Trp Tyr
1 5 10

25
<210> 709
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 709

35

Trp Gly Gly Asp Gly Trp Tyr Ala Met Asp Met
1 5 10

40
<210> 710
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 710

Trp Gly Gly Asp Gly Trp Tyr Ala Met Asp Leu
1 5 10

50
<210> 711
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 711

Trp Gly Gly Asp Gly His Tyr Ala Met Asp Leu
1 5 10

5

<210> 712

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 712

15

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Trp
1 5 10

<210> 713

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25

<400> 713

Trp Gly Gly Asp Gly Pro Tyr Ala Met Asp His
1 5 10

30

<210> 714

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 714

40

Trp Gly Gly Asp Gly Pro Tyr Ala Met Asp Lys
1 5 10

45

<210> 715

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 715

55

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

<210> 716

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 716

	Trp	Gly	Gly	Asp	Gly	Pro	Tyr	Ala	Met	Asp	Lys
10	1				5					10	

<210> 717

<211> 11

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <400> 717

	Trp	Gly	Gly	Asp	Gly	Met	Tyr	Ala	Met	Asp	Ala
	1				5					10	

25 <210> 718

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 718

35

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

<210> 719

<211> 11

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45

<400> 719

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

50

<210> 720

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 720

		Trp Gly Gly Asp Gly Arg Tyr Ala Met Asp Gly
		1 5 10
5	<210> 721	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 721	
		Trp Gly Gly Asp Gly Met Tyr Ala Met Asp Gly
		1 5 10
15	<210> 722	
	<211> 11	
	<212> PRT	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
25	<400> 722	
		Trp Gly Gly Asp Gly Arg Tyr Ala Met Asp Leu
		1 5 10
30	<210> 723	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 723	
40		Trp Gly Gly Asp Gly Pro Tyr Ala Met Asp Ala
		1 5 10
	<210> 724	
	<211> 11	
45	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
50	<400> 724	
		Trp Gly Gly Asp Gly Pro Tyr Ala Met Asp Val
		1 5 10
55	<210> 725	

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

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 725

10

Trp Gly Gly Asp Gly Pro Tyr Ala Met Asp Lys
1 5 10

<210> 726
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

20 <400> 726

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

25 <210> 727
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

35 <400> 727

Trp Gly Gly Asp Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

40 <210> 728
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 728

Trp Gly Gly Trp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

50 <210> 729
<211> 11
<212> PRT
55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 729

5

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Phe Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 730

<211> 11

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 730

Trp Gly Gly Trp Gly Pro Tyr Ala Met Asp Lys
 1 5 10

20

<210> 731

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 731

30

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

<210> 732

<211> 11

35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 732

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val
 1 5 10

45

<210> 733

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 733

55

Trp Gly Gly Asp Gly Pro Tyr Ala Met Asp Lys
 1 5 10

<210> 734
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10 <400> 734

Gln Gln Ser Tyr Tyr Ser Pro Ser Thr
1 5

 15 <210> 735
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

 <400> 735
 25

Gln Gln Ser Tyr Tyr Tyr Pro Ser Thr
1 5

 <210> 736
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 736

Gln Gln Tyr Tyr Tyr Ser Pro Ser Thr
1 5

 40 <210> 737
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

 <400> 737
 50

Gln Gln Tyr Tyr Tyr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

 <210> 738
 <211> 9
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 738

5

Gln Gln Tyr Tyr Tyr Tyr Pro Ser Thr
1 5

<210> 739

<211> 9

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 739

Gln Gln Ser Tyr Tyr Tyr Pro Ser Thr
1 5

20

<210> 740

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 740

30

Gln Gln Trp Ser Ser Ser Pro Ser Thr
1 5

<210> 741

<211> 9

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 741

Gln Gln Trp Ser Ser Trp Pro Ser Thr
1 5

45

<210> 742

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 742

55

Gln Gln Ser Tyr Tyr Ser Pro Ser Thr
1 5

5 <210> 743
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 743
 10
 Gln Gln Tyr Tyr Tyr Ser Pro Ser Thr
 1 5
 15 <210> 744
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 744
 25 Gln Gln Ser Tyr Tyr Tyr Pro Ser Thr
 1 5
 30 <210> 745
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 745
 40 Gln Gln Ser Ser Ser Ser Pro Ser Thr
 1 5
 45 <210> 746
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 746
 50 Gln Gln Ser Tyr Tyr Tyr Pro Tyr Thr
 1 5
 55 <210> 747
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 747

5 Gln Gln Tyr Tyr Tyr Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 748

$\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 748

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Ser Thr
1 5

20 <210> 749

 $\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 749

30

Gln Gln Tyr Ser Tyr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 750

 $\langle 211 \rangle$ 9

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <400> 750

Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Ser Thr
1 5

45 $\langle 210 \rangle$ 751

$\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 751

55

Gln Gln Ser Ser Tyr Tyr Pro Ser Thr
1 5

5 <210> 752
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 10 <400> 752

 Gln Gln Ser Tyr Tyr Ser Pro Ser Thr
 1 5

 15 <210> 753
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 753

 Gln Gln Ser Tyr Tyr Tyr Pro Ser Thr
 1 5

 25 <210> 754
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 35 <400> 754

 Gln Gln His Tyr Tyr Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

 40 <210> 755
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 755

 50 <210> 756
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 756

5

Gln Gln Ser Tyr Tyr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 757

<211> 9

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(6)

<223> Cualquier aminoácido

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Cualquier aminoácido

25

<400> 757

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
1 5

30

<210> 758

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 758

40

Gln Gln His Ser Tyr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 759

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50

Gln Gln His Ser Tyr Tyr Pro Ser Thr
1 5

55

<210> 760

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 760

5

Gln Gln Ser Ser Tyr Ser Pro Ser Thr
1 5

<210> 761

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 761

Gln Gln His Ser Tyr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

20

<210> 762

<211> 9

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 762

Gln Gln His Ser Tyr Tyr Pro Ser Thr
1 5

35

<210> 763

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 763

45

Gln Gln Ser Ser Tyr Ser Pro Ser Thr
1 5

<210> 764

<211> 9

50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<400> 764

Gln Gln Ser Ser Tyr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

5 <210> 765
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10 <400> 765

Gln Gln Ser Tyr Tyr Tyr Pro Ser Thr
1 5

15 <210> 766
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25 <400> 766

Gln Gln Ser Phe Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

30 <210> 767
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 767

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

40 <210> 768
 <211> 9
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 50 <400> 768

Gln Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Ser Thr
1 5

55 <210> 769
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<400> 769

Gln Gln Ser Phe Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

10

<210> 770

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 770

20

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Ser Thr
1 5

25

<210> 771

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 771

30

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

35

<210> 772

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 772

45

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Ser Thr
1 5

50

<210> 773

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 773

		Gln Gln Ser Phe Ser Ser Pro Ser Thr
		1 5
5	<210> 774	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 774	
15		
		Gln Gln Ser Ser Ser Ser Pro Tyr Thr
		1 5
	<210> 775	
	<211> 9	
20	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
25	<400> 775	
		Gln Gln Ser Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr
		1 5
30	<210> 776	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 776	
40		
		Gln Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Ser Thr
		1 5
	<210> 777	
	<211> 9	
45	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
50	<400> 777	
		Gln Gln Ser Ser Ser Ser Pro Tyr Thr
		1 5
55	<210> 778	
	<211> 9	

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 778

Gln Gln Ser Ser Ser Tyr Pro Ser Thr
1 5

<210> 779

 $\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <400> 779

Gln Gln Ser Ser Tyr Tyr Pro Ser Thr
1 5

25 <210> 780

$\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 780

35

Gln Gln Ser Ser Phe Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 781

<211> 9

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <400> 781

Gln Gln Ser Ser Ser Tyr Pro Ser Thr
1 5

50 $\langle 210 \rangle$ 782

$\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

 $\langle 220 \rangle$

<400> 782

		Gln Gln Ser Ser Ser Ser Pro Tyr Thr
		1 5
5	<210> 783	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 783	
15		Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr
		1 5
	<210> 784	
	<211> 9	
20	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
25	<400> 784	
		Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Ser Thr
		1 5
30	<210> 785	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 785	
40		Gln Gln Ser Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr
		1 5
	<210> 786	
	<211> 9	
45	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 786	
		Gln Gln Ser Phe Ser Ser Pro Tyr Thr
		1 5
55	<210> 787	
	<211> 9	

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 787

Gln Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Ser Thr
1 5

<210> 788

$\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <400> 788

Gln Gln His Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

25 <210> 789

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 789

35

Gln Gln Ser Ser Ser Tyr Pro Ser Thr
1 5

<210> 790

<211> 9

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <400> 790

Gln Gln His Tyr Ser Ser Pro Ser Thr
1 5

<210> 791

 $\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 791

		Gln Gln Ser Ser Tyr Tyr Pro Ser Thr
		1 5
5	<210> 792	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 792	
15		
		Gln Gln Ser Ser Phe Tyr Pro Ser Thr
		1 5
	<210> 793	
	<211> 9	
20	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
25	<400> 793	
		Gln Gln Ser Ser Tyr Ser Pro Tyr Thr
		1 5
30	<210> 794	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 794	
40		
		Gln Gln Ser Ser Ser Ser Pro Ser Thr
		1 5
	<210> 795	
45	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 795	
		Gln Gln His Tyr Tyr Tyr Pro Tyr Thr
		1 5
55		
	<210> 796	
	<211> 9	

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 796

10

Gln Gln Ser Ser Tyr Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 797

 $\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <400> 797

Gln Gln His Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

25 <210> 798

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 798

35

Gln Gln His Tyr Ser Tyr Pro Ser Thr
1 5

<210> 799

<211> 9

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45

Gln Gln Ser Ser Tyr Tyr Pro Ser Thr
1 5

50

<210> 800

$\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 800

		Gln Gln Ser Ser Ser Ser Pro Tyr Thr
		1 5
5	<210> 801 <211> 9 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético <400> 801	
15		Gln Gln Ser Ser Tyr Tyr Pro Tyr Thr
		1 5
20	<210> 802 <211> 9 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
25	<400> 802	
30		Gln Gln Ser Tyr Tyr Tyr Pro Tyr Thr
		1 5
35	<210> 803 <211> 9 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
40	<400> 803	
45		Gln Gln His Tyr Tyr Ser Pro Ser Thr
		1 5
50	<210> 804 <211> 11 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 804	
55		Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
		1 5 10

<210> 805
 <211> 11
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10 <400> 805

 Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Tyr Ala
 1 5 10

 <210> 806
 <211> 11
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 806

 Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Trp Ala
 1 5 10
 25
 <210> 807
 <211> 7
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 807

 Arg Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
 1 5
 40
 <210> 808
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

 <400> 808
 50
 Gln Gln His Ser Tyr Tyr Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 809
 <211> 9
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 809

5 Gln Gln Ser Ser Tyr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 810

<211> 9

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 810

Gln Gln His Ser Tyr Tyr Pro Ser Thr
1 5

20 <210> 811

$\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 811

30

Gln Gln His Ser Ser Ser Pro Ser Thr
1 5

<210> 812

 $\langle 211 \rangle$ 9

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <400> 812

Gln Gln His Ser Ser Ser Pro Tyr Thr
1 5

45 <210> 813

<210> 813

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 813

55

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Ser Thr
1 5

<210> 814
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 814

10

Gln Gln Phe Trp Thr Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 815
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 815

20

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Tyr Ala
1 5 10

25

<210> 816
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 816

35

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Trp Ala
1 5 10

40

<210> 817
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 817

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

50

<210> 818
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

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

<400> 818

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

5

<210> 819

 $\langle 211 \rangle$ 7

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 819

Arg Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

20 <210> 820

$\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 820

30

Gln Gln Phe Trp Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 821

<211> 9

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 821

Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

45

<210> 822

 $\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 822

55

Gln Gln His Trp Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

5 <210> 823
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 823

 Gln Gln Phe Phe Thr Thr Pro Pro Thr
 1 5

 15 <210> 824
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 824

 Gln Gln Phe Gly Thr Thr Pro Pro Thr
 1 5

 25 <210> 825
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 825

 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
 1 5 10

 40 <210> 826
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 826

 50 Ser Ala Ser Val Leu Tyr Ser
 1 5

 55 <210> 827
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 827

5 Ser Ala Ser Trp Leu Tyr Ser
1 5

<210> 828

 $\langle 211 \rangle$ 7

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 828

Ser Ala Ser Leu Leu Tyr Ser
1 5

20 <210> 829

 $\langle 211 \rangle$ 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 829

30

Ser Ala Ser Trp Leu Trp Ser
1 5

<210> 830

 $\langle 211 \rangle$ 9

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 830

Gln Gln Phe Gly Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

45 <210> 831

$\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50
<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 831

Gln Gln Ile Trp Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 832
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 832
 10
 Gln Gln Phe Trp Thr Thr Pro Pro Thr
 1 5
 <210> 833
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20
 <400> 833
 Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
 1 5
 25
 <210> 834
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 834
 35
 Gln Gln Phe Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
 1 5
 40
 <210> 835
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 835
 Gln Gln Thr Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
 1 5
 50
 <210> 836
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 836

Gln Gln Trp Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

5

<210> 837
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

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

<400> 837

15

Ser Ala Ser Trp Leu Trp Ser
1 5

20

<210> 838
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

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

<400> 838

Ser Ala Ser Thr Leu Trp Ser
1 5

30

<210> 839
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

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

40

<400> 839

Ser Ala Ser Phe Leu Trp Ser
1 5

45

<210> 840
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50

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

<400> 840

55

Ser Ala Ser His Leu Trp Ser
1 5

<210> 841

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

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 841

Ser Ala Ser Val Leu Trp Ser
 1 5

10

<210> 842
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

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

20

<400> 842

Ser Ala Ser Val Leu Leu Ser
 1 5

25

<210> 843
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 843

35

Ser Ala Ser Arg Leu Trp Ser
 1 5

<210> 844
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

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

45

<400> 844

Ser Ala Ser Gln Leu Phe Ser
 1 5

50

<210> 845
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 845

		Ser Ala Ser Trp Leu Leu Ser
		1 5
5	<210> 846	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 846	
15		
		Ser Ala Ser Thr Leu Tyr Ser
		1 5
	<210> 847	
	<211> 7	
20	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
25	<400> 847	
		Ser Ala Ser Trp Leu Val Ser
		1 5
30	<210> 848	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 848	
40		
		Ser Ala Ser Lys Leu Trp Ser
		1 5
	<210> 849	
45	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	
	<400> 849	
		Ser Ala Ser Ala Leu Trp Ser
		1 5
55		
	<210> 850	

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

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 850

Ser Ala Ser Arg Leu Val Ser
 1 5

10

<210> 851
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

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

20

<400> 851

Ser Ala Ser Lys Leu Ser Ser
 1 5

25

<210> 852
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

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

<400> 852

35

Ser Ala Ser Val Leu Trp Ser
 1 5

40

<210> 853
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

45

<400> 853

Ser Ala Ser Arg Leu Ala Ser
 1 5

50

<210> 854
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

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

<400> 854

Ser Ala Ser Leu Leu Pro Ser
1 5

5 <210> 855
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 855

Ser Ala Ser Met Leu Gly Ser
1 5

15

<210> 856
<211> 13
20 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
25
<400> 856

Arg Ala Ser Gln Ser Asp Gln Asn Ser Thr Ser Gly Ala
1 5 10

30 <210> 857
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
35
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 857
40

Arg Ala Ser Ser Gln Val Ser Gly Gly Val Ala
1 5 10

45 <210> 858
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 858

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

55

<210> 859
<211> 11

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 859

Arg Ala Ser Ala Gln Val Ser Ala Gly Val Ala
1 5 10

<210> 860
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 860

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Gly Val Ala
1 5 10

<210> 861
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 861

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 862
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 862

Arg Ala Ser Gln Arg Val Asn Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 863
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 863

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Ala Val Ala
1 5 10

5 <210> 864
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10 <400> 864

Arg Ala Ser Asn Pro Val Ser Gln Ala Val Ala
1 5 10

15 <210> 865
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25 <400> 865

Arg Ala Ser Ser Ser Val Lys Ala Ser Val Ala
1 5 10

30 <210> 866
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 35 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 866

Arg Ala Ser Phe Asp Val Asn Ala Cys Val Ala

1 5 10

40 <210> 867
 <211> 11
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 50 <400> 867

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 868
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10 <400> 868

Gln Gln His Trp Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

 15 <210> 869
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

 <400> 869
 25

Gln Gln Phe Phe Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

 <210> 870
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 870

Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

 40 <210> 871
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

 <400> 871
 50

Gln Gln His Phe Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

 <210> 872
 <211> 9
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 60 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 872

Gln Gln Leu Pro Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

5

<210> 873
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

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

<400> 873

15

Gln Gln His Gln Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

20

<210> 874
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

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

<400> 874

Gln Gln Phe Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

30

<210> 875
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

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

40

<400> 875

Gln Gln His Tyr Thr Ser Pro Pro Thr
1 5

45

<210> 876
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50

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

<400> 876

55

Arg Ala Ser Gln Asp Val Trp Lys Trp Val Ala
1 5 10

<210> 877

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

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 877

10
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Lys Asn Gly Ser Val Ala
1 5 10

15 <210> 878
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 878

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Leu Gly Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 879
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 879

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Met Ser Gly Ser Val Ala
1 5 10

40 <210> 880
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 880

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Ala Gly Ser Val Ala
1 5 10

55 <210> 881
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 881

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Gly Gly Ser Val Ala
 1 5 10

5

<210> 882

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 882

15

Arg Ala Ser Gln Asp Val Arg Gln Gly Ser Val Ala
 1 5 10

20

<210> 883

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 883

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ala Ala Gly Ser Val Ala
 1 5 10

30

<210> 884

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 884

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ala Gly Gly Ser Val Ala
 1 5 10

45

<210> 885

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 885

55

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ala His Gly Ser Val Ala
 1 5 10

<210> 886
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10
 <400> 886
 10
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ala Lys Gly Ser Val Ala
 1 5 10
 <210> 887
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20
 <400> 887
 20
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ala Gly Ser Val Ala
 1 5 10
 <210> 888
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35
 <400> 888
 35
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Gly Gly Ser Val Ala
 1 5 10
 <210> 889
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 45
 <400> 889
 50
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Leu Gly Ser Val Ala
 1 5 10
 <210> 890
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 890

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Met Gly Ser Val Ala
1 5 10

5

<210> 891
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

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

<400> 891

15

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Lys His Gly Ser Val Ala
1 5 10

20

<210> 892
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

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

<400> 892

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Leu Ala Gly Ser Val Ala
1 5 10

30

<210> 893
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

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

40

<400> 893

Ala Ala Ser Ser Leu Tyr Ser
1 5

45

<210> 894
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

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

<400> 894

55

Trp Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

5 <210> 895
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10 <400> 895

Trp Gly Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

 15 <210> 896
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 896
 25

Trp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

 30 <210> 897
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 897

Trp Gly Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

 40 <210> 898
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 898
 50

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Leu Gly Gly Ser Val Ala
1 5 10

 55 <210> 899
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 899

5 **Arg Ala Ser Gln Asp Ile Leu Ile Gly Ser Val Ala**
 1 5 10

<210> 900
 <211> 12
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 15 <400> 900

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

20 <210> 901
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 901

30 **Arg Ala Ser Gln Asp Ile Met Leu Gly Ser Val Ala**
 1 5 10

<210> 902
 <211> 12
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 40 <400> 902

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gln Ser Gly Ser Val Ala
 1 5 10

45 <210> 903
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 903

55 **Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Ile Gly Ser Val Ala**
 1 5 10

<210> 904
 <211> 12
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10 <400> 904

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Met Gly Ser Val Ala
1 5 10

 15 <210> 905
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 905

 25

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Gln Gly Ser Val Ala
1 5 10

 <210> 906
 <211> 12
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 906

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Thr Gly Ser Val Ala
1 5 10

 40 <210> 907
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

 <400> 907
 50

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Val Gly Ser Val Ala
1 5 10

 55 <210> 908
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>

ES 2 594 893 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 908

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Met Gly Ser Val Ala
1 5 10

	<210> 909
	<211> 12
	<212> PRT
10	<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
15 <400> 909

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Arg Gly Ser Val Ala
1 5 10

20 <210> 910
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 910

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Val Gly Ser Val Ala
1 5 10

35 <210> 911
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 911

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Val Ser Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 912
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 912

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Trp His Trp Val Ala
1 5 10

	<210> 913
	<211> 12
	<212> PRT
5	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
10	<400> 913
	Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ala Gln Gly Ser Val Ala
	1 5 10
15	<210> 914
	<211> 12
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
20	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
	<400> 914
25	
	Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ala Phe Gly Ser Leu Ala
	1 5 10
	<210> 915
	<211> 12
30	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
35	<400> 915
	Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ala Met Gly Ser Val Ala
	1 5 10
40	<210> 916
	<211> 12
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
45	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
	<400> 916
50	
	Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ala Arg Gly Ser Val Ala
	1 5 10
55	<210> 917
	<211> 12
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 917

5

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ala Ser Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 918
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 918

15

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ala Ser Gly Ser Val Ala
1 5 10

20

<210> 919
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 919

30

Ala Gly Ser Ser Leu Tyr Ser
1 5

<210> 920
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 920

40

Trp Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

45

<210> 921
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 921

55

Trp Gly Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

5 <210> 922
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 922

Trp Gly Ser Met Leu Tyr Ser
1 5

15 <210> 923
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 923

Trp Gly Ser Leu Leu Tyr Ser
1 5

30 <210> 924
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 924

Trp Gly Ser Ser Leu Tyr Ser
1 5

40 <210> 925
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 50 <400> 925

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Gly Ser Val Ala
1 5 10

55 <210> 926
 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 926

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ile Gly Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 927

<211> 12

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <400> 927

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Lys Ala Gly Ser Val Ala
1 5 10

25 <210> 928

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 928

35

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Lys Phe Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 929

<211> 12

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <400> 929

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Lys Leu Gly Ser Val Ala
1 5 10

50

<210> 930

$\langle 211 \rangle$ 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 930

		Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Lys	Leu	Gly	Ser	Val	Ala
		1				5					10		

5 <210> 931
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 931

15 -----
 Arg **Ala** **Ser** **Gln** **Asp** **Ile** **Lys** **Ser** **Gly** **Ser** **Val** **Ala**

| **1** | | | | **5** | | | | | **10** | | |

20 <210> 932
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 932

		Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Lys	Val	Gly	Ser	Val	Ala
		1				5					10		

30 <210> 933
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 933

40 <210> 934
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

		Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Lys	Trp	Gly	Ser	Val	Ala
		1				5					10		

45 <210> 934
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 934

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Leu Lys Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 935
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 935

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Leu Ser Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 936
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 936

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gln Arg Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 937
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 937

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gln Ser Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 938
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 938

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gln Thr Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 939
 <211> 12
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 939

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Glu Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 940

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 940

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Phe Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 941

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 941

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Gly Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 942

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 942

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Leu Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 943

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 943

Trp Gly Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

5 <210> 944
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 944

Trp Gly Ser Ser Leu Tyr Ser
1 5

15 <210> 945
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 945

25

Trp Gly Ser Leu Leu Tyr Ser
1 5

30 <210> 946
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 946

Trp Gly Ser Met Leu Tyr Ser
1 5

40 <210> 947
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
50 <400> 947

Trp Gly Ser Thr Leu Tyr Ser
1 5

55 <210> 948
<211> 7
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 948

5

Trp Gly Ser Trp Leu Tyr Ser
 1 5

10 <210> 949
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 949

20

Trp Gly Ser Cys Leu Tyr Ser
 1 5

25 <210> 950
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 950

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Met Gly Ser Val Ala
 1 5 10

35 <210> 951
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 951

45

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Arg Gly Ser Val Ala
 1 5 10

50 <210> 952
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 952

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Ser Gly Ser Val Ala
1 5 10

5 <210> 953
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 953

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Val Gly Ser Val Ala
1 5 10

15 <210> 954
 <211> 12
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 25 <400> 954

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Gly Ser Val Ala
1 5 10

30 <210> 955
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 955

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Met Gly Ser Val Ala
1 5 10

40 <210> 956
 <211> 12
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 50 <400> 956

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Met Gly Ser Val Ala
1 5 10

55 <210> 957

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

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 957

10 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ala Thr Gly Ser Leu Ala
 1 5 10

15 <210> 958
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 958

 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Lys Ser Gly Ser Leu Ala
 1 5 10

25 <210> 959
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 959

35 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Gly Gly Ser Val Ala
 1 5 10

40 <210> 960
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 960

50 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Thr Gly Ser Val Ala
 1 5 10

55 <210> 961
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 961

		Arg	Ala	Ser	Gln	Asn	Ile	Ala	Met	Gly	Ser	Val	Ala
		1				5					10		

5 <210> 962
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 962

15

		Arg	Ala	Ser	Gln	Asn	Ile	Arg	Ser	Gly	Ser	Val	Ala
		1				5					10		

 <210> 963
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

25 <400> 963

30

		Trp	Gly	Ser	Ser	Leu	Tyr	Ser
		1				5		

 <210> 964
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

40 <400> 964

40

		Trp	Gly	Ser	Tyr	Leu	Tyr	Ser
		1				5		

 <210> 965
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

50 <400> 965

55

		Trp	Gly	Ser	Ala	Leu	Tyr	Ser
		1				5		

 <210> 966

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

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 966

Trp Gly Ser Thr Leu Tyr Ser
 1 5

10

<210> 967
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

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

20

<400> 967

Trp Gly Ser Asn Leu Tyr Ser
 1 5

25

<210> 968
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

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

<400> 968

35

Trp Gly Ser Glu Leu Tyr Ser
 1 5

40

<210> 969
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

45

<400> 969

Trp Gly Ser Leu Leu Tyr Ser
 1 5

50

<210> 970
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

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

<400> 970

Gly Gly Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

5

<210> 971
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

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

<400> 971

15

Trp Gly Ser Val Leu Tyr Ser
1 5

20

<210> 972
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

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

<400> 972

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

30

<210> 973
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

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

40

<400> 973

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Thr Gly Ser Val Ala
1 5 10

45

<210> 974
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50

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

<400> 974

55

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Ala Gly Ser Val Ala
1 5 10

5 <210> 975
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 975

 Arg Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ala Gly Ser Leu Ala
 1 5 10

 15 <210> 976
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 976

 Arg Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Ser Gly Ser Leu Ala
 1 5 10

 25 <210> 977
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 977

 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Pro Arg Ser Ile Ser Gly Tyr Val Ala
 1 5 10 15

 40 <210> 978
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 978

 50 Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Gly Gly Gly Leu Ala
 1 5 10

 55 <210> 979
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 979

5

Arg Ala Ser Gln Asn Val Ser Lys His Val Ala
1 5 10

<210> 980

<211> 12

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 980

Arg Ala Ser Gln Gln Val Ser Lys Tyr Asp Val Ala
1 5 10

20

<210> 981

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 981

30

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Pro Arg Ser Ile Ser Gly Tyr Val Ala
1 5 10 15

35

<210> 982

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 982

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Leu Gly Ser Val Ala
1 5 10

45

<210> 983

<211> 12

<212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<400> 983

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Ser Gly Ser Val Ala
1 5 10

5 <210> 984
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 984

Arg Ala Ser Gln Asn Val Ser Lys His Val Ala
1 5 10

15 <210> 985
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 985

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Gly Gly Gly Val Ala
1 5 10

25 <210> 986
 <211> 7
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 35 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 986

Ser Ala Ser Phe His Tyr Ser
1 5

40 <210> 987
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 987

Trp Gly Ser Tyr Ser Tyr Ser
1 5

55 <210> 988
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 988

5

Trp Gly Ser Ser Ser Tyr Ser
1 5

<210> 989

10

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 989

Trp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

20

<210> 990

<211> 9

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 990

Gln Gln His Phe Asn Ala Pro Pro Thr
1 5

35

<210> 991

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 991

45

Gln Gln Ser Tyr Ser Gly Pro Pro Thr
1 5

<210> 992

<211> 10

50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

55

<400> 992

Gln Gln Ser Gly Phe Arg Ser Pro Pro Thr
1 5 10

5 <210> 993
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 993

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
1 5

15 <210> 994
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 994

Gly Phe Asn Ile Ala Asp Thr Tyr Ile His
1 5 10

30 <210> 995
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 995

Gly Phe Asn Ile Lys Ala Thr Tyr Ile His
1 5 10

40 <210> 996
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

50 <400> 996

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Ala Tyr Ile His

1 5 10

5 <210> 997
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 997
 10
 Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Ala Ile His
 1 5 10
 15 <210> 998
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 998
 Ala Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 25 Gly
 <210> 999
 <211> 17
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 999
 Arg Ile Ala Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 40 <210> 1000
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1000
 50

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

Gly

5 <210> 1001
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1001

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

Gly

15 <210> 1002
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1002

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

Gly

30 <210> 1003
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
35 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1003

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10

40 <210> 1004
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1004

Ala Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

5 <210> 1005
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1005

Trp Gly Gly Ala Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

15 <210> 1006
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

25 <400> 1006

Trp Gly Gly Asp Ala Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

30 <210> 1007
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1007

Trp Gly Gly Asp Gly Ala Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

40 <210> 1008
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1008

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Ala Ala Met Asp Tyr
1 5 10

50 <210> 1009
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1009

	Trp	Gly	Gly	Asp	Gly	Phe	Phe	Ala	Met	Asp	Tyr
	1				5					10	

5

<210> 1010

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 1010

Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr	Tyr	Met	His
1				5					10

20

<210> 1011

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 1011

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

30

<210> 1012

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1012

40

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

<210> 1013

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50

<400> 1013

Gly	Phe	Asn	Ile	Gly	Lys	Ser	Ser	Ile	His
1				5					10

55

<210> 1014

<211> 10

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1014

Gly Phe Asn Ile Asp Asn Thr Ala Ile His
1 5 10

<210> 1015
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1015

Gly Phe Asn Ile Ala Asp Ser Ala Ile His
1 5 10

<210> 1016
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1016

Gly Phe Thr Ile Gly Asn Ser Trp Ile His
1 5 10

<210> 1017
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1017

Gly Phe Asn Ile Ala Asp Ser Ala Ile His
1 5 10

<210> 1018
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1018

Gly Phe Thr Ile Thr Glu Ser Gly Ile His
1 5 10

5 <210> 1019
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1019

Gly Phe Asn Ile Thr Ala Tyr Gly Ile His
1 5 10

15 <210> 1020
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1020

Gly Phe Thr Ile Gly Gly Ser Trp Ile His
1 5 10

25 <210> 1021
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

35 <400> 1021

Gly Phe Thr Ile Gly Gly Ser Trp Ile His
1 5 10

40 <210> 1022
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1022

Gly Phe Ser Ile Ala Gly Tyr Asp Ile His
1 5 10

50 <210> 1023
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1023

Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His
1 5 10

5

<210> 1024
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

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

<400> 1024

15

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 1025
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

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

25

<400> 1025

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

30

<210> 1026
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

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

<400> 1026

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

40

<210> 1027
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

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

50

<400> 1027

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

55

<210> 1028
 <211> 12
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<400> 1028

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

10

<210> 1029

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1029

Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Ser Lys Tyr Val Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

20

Gly

<210> 1030

<211> 17

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 1030

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

Gly

35

<210> 1031

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1031

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

45

Val Lys Gly

<210> 1032

<211> 19

50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1032

Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 1033

10 <211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1033

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

Gly

20

<210> 1034

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1034

30

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

Gly

<210> 1035

35 <211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1035

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

Gly

45 <210> 1036

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1036

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

10 **Gly**

<210> 1037
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20 <400> 1037

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

Gly

25 <210> 1038
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1038

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

Gly

35 <210> 1039
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 45 <400> 1039

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

Gly

5 <210> 1040
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1040

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

Gly

15 <210> 1041
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1041

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

Gly

25 <210> 1042
<211> 17
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

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

35 <400> 1042

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

Gly

40 <210> 1043
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1043

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

5 <210> 1044
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1044

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

15 **Gly**
 <210> 1045
 <211> 19
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

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

25 <400> 1045

Phe Ile Arg Asp Lys Ala Lys Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Pro Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

30 <210> 1046
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1046

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys
1 5 10 15

Arg

40 <210> 1047
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1047

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
1 5 10 15

Gly

5 <210> 1048
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1048

His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

15 <210> 1049
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1049

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

30 <210> 1050
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1050

Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5

40 <210> 1051
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1051

50 **Thr Ser Trp Ser Lys Pro Tyr Ala Met Asp Tyr**
1 5 10

<210> 1052

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

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1052

Trp Gly Trp Glu Thr Asp Gly Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

10

<210> 1053
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

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

20

<400> 1053

Ser Arg Ala Gly Tyr Thr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

25

<210> 1054
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1054

Trp Gly Ala Lys Gly Thr Trp Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

35

<210> 1055
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1055

45

Trp Gly Trp Thr Thr Asn Gly Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

50

<210> 1056
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1056

		Trp Trp Tyr Ser Trp Asn Trp Ala Met Asp Tyr
		1 5 10
5	<210> 1057 <211> 11 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético <400> 1057	
		Trp Gly Trp Glu Ala Asn Trp Ala Met Asp Tyr
		1 5 10
15	<210> 1058 <211> 11 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético <400> 1058	
25		Trp Gly Ser Gly Tyr Thr Trp Ala Met Asp Tyr
		1 5 10
30	<210> 1059 <211> 11 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético <400> 1059	
		Trp Gly Ala Gly Gly Thr Trp Ala Met Asp Tyr
		1 5 10
40	<210> 1060 <211> 11 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético <400> 1060	
		Ala Ala Ala Trp Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
		1 5 10
50	<210> 1061 <211> 11 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético	

<400> 1061

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

5 <210> 1062
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1062

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

15 <210> 1063
<211> 10
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1063

Glu Gly His Thr Ala Ala Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

30 <210> 1064
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1064

Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

40 <210> 1065
<211> 10
<212> PRT
45 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1065

50 Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

55 <210> 1066
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1066

Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile
1 5

10 <210> 1067

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1067

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

20 <210> 1068

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1068

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala Val Ala
1 5 10

30 <210> 1069

<211> 11

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <400> 1069

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Ala Ala Val Ala
1 5 10

45 <210> 1070

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1070

Arg Ala Ser Gln Asn Val Trp Asp Trp Val Ala
1 5 10

55 <210> 1071

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1071

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Pro Arg Ser Ile Ser Gly Tyr Val Ala
1 5 10 15

10 <210> 1072
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1072

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Leu Gly Ser Val Ala
1 5 10

20 <210> 1073
 <211> 12
 <212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

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

30 <400> 1073

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Ser Gly Ser Val Ala
1 5 10

35 <210> 1074
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1074

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Trp Asn Arg Arg Ala Leu Ala
1 5 10

45 <210> 1075
 <211> 11
 <212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

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

55 <400> 1075

Arg Ala Ser Gln Asn Val Gly Arg Pro Val Ala
1 5 10

<210> 1076
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1076

Arg Ala Ser Gln Asn Val Ser Lys His Val Ala
1 5 10

<210> 1077
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1077

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Gly Gly Gly Leu Ala
1 5 10

<210> 1078
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1078

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ile Phe Gly Val Gly Phe Leu His
1 5 10 15

<210> 1079
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1079

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ile Phe Gly Val Gly Phe Leu His
1 5 10 15

<210> 1080
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1080

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

5

<210> 1081

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1081

15

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Val His Ser Gln Gly Asn Thr Tyr Leu Arg
 1 5 10 15

<210> 1082

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25

<400> 1082

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
 1 5 10

30

<210> 1083

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1083

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile His
 1 5 10

40

<210> 1084

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1084

50

Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asp Lys Tyr Leu Asn
 1 5 10

55

<210> 1085

<211> 11

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1085

 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10
 10
 <210> 1086
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1086
 20
 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala
 1 5 10

 <210> 1087
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 30 <400> 1087

 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

 35 <210> 1088
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1088

 Ser Ala Ser Phe Leu Glu Ser
 1 5
 45
 <210> 1089
 <211> 7
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 55 <400> 1089

 Ala Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
 1 5

5 <210> 1090
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1090

Ser Ala Ala Phe Leu Tyr Ser
1 5

15 <210> 1091
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1091

Ser Ala Ser Asn Leu Tyr Ser
1 5

25 <210> 1092
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1092

Pro Ala Ser Ser Leu Tyr Ser
1 5

35 <210> 1093
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1093

Trp Gly Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

50 <210> 1094
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1094

Trp Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

5 <210> 1095
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1095

Trp Gly Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

15 <210> 1096
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1096

Glu Gly Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

25 <210> 1097
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

35 <400> 1097

Gly Gly Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

40 <210> 1098
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1098

Ser Gly Ser Tyr Leu Tyr Ser
1 5

50 <210> 1099
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1099

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

5 <210> 1100
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1100

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

15 <210> 1101
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1101

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

25 <210> 1102
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 1102

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

40 <210> 1103
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1103

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

50 <210> 1104
 <211> 7
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1104

5 Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
1 5

<210> 1105

<211> 7

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 1105

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 1106

20 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 1106

Asn Thr Asn Asn Leu Gln Thr
1 5

30 <210> 1107

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1107

40 <210> 1108

Phe Thr Ser Ser Leu His Ser
1 5

<211> 7

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50 <400> 1108

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 1109

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 <210> 1109

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

5 <400> 1109

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

10 <210> 1110
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1110

Gln Gln Ala Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

20 <210> 1111
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1111

30 **Gln Gln Phe Tyr Thr Thr Pro Pro Thr**
1 5

35 <210> 1112
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1112

Gln Gln His Ala Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

45 <210> 1113
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1113

Gln Gln His Phe Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

55 <210> 1114
<211> 9

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1114

Gln Gln His Tyr Ala Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 1115
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1115

Gln Gln His Tyr Thr Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 1116
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1116

Gln Gln Gly Trp Tyr Ile Ala Pro Pro Thr
1 5 10

<210> 1117
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1117

Gln Gln Gly Gly Ser Tyr Ser Ser Pro Pro Thr
1 5 10

<210> 1118
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1118

Gln Gln Tyr Gly Ser Phe Gly Thr Pro Pro Thr
1 5 10

5 <210> 1119
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10 <400> 1119
 Gln Gln Ser Tyr Ser Gly Pro Pro Thr
 1 5
 15 <210> 1120
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1120
 Gln Gln Thr Asn Glu Asp Pro Tyr Thr
 1 5
 25 <210> 1121
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1121
 35 Gln Gln Thr Asn Glu Asp Pro Tyr Thr
 1 5
 40 <210> 1122
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1122
 Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr
 1 5
 50 <210> 1123
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1123

Gln Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr
1 5

5 <210> 1124
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

10 <400> 1124

Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr
1 5

15 <210> 1125
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1125

Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
1 5

25 <210> 1126
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

35 <400> 1126

Leu Gln His Ile Ser Arg Pro Arg Thr
1 5

40 <210> 1127
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

45 <400> 1127

Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr
1 5

50 <210> 1128
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1128

Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr
1 5

5

<210> 1129

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1129

15

Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu Ala
1 5

<210> 1130

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25

<400> 1130

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

30

<210> 1131

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1131

Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

40

<210> 1132

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50

<400> 1132

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

<210> 1133

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1133

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Cys Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

<210> 1134

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1134

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

<210> 1135

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1135

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25

<210> 1136

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1136

5

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Arg

20

25

10

<210> 1137

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1137

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25

20

<210> 1138

<211> 27

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 1138

Ala Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25

35

<210> 1139

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1139

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

<210> 1140

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1140

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25

<210> 1141

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1141

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
20 25

<210> 1142

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1142

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25

<210> 1143

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1143

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ser
20 25

<210> 1144

10 <211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1144

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Leu
20 25

20 <210> 1145

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1145

30 Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Val
20 25

<210> 1146

35 <211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1146

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg Thr
20 25

<210> 1147

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1147

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Thr
20 25

<210> 1148

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1148

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ser
20 25

<210> 1149

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1149

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Pro
20 25

<210> 1150

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1150

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Thr
20 25

10 <210> 1151
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1151

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Thr
20 25

20 <210> 1152
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1152

30 Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Thr
20 25

35 <210> 1153
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1153

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Ser
20 25

<210> 1154

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1154

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ala
20 25

<210> 1155

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1155

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Met Lys
20 25

<210> 1156

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1156

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ser
20 25

<210> 1157

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1157

Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg
1				5					10					15	

Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Ser
			20					25		

<210> 1158

10 <211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1158

Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg
1				5					10					15	

Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ile	Arg
			20					25		

20

<210> 1159

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1159

30

Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg
1				5					10					15	

Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Arg	Ser
			20					25		

<210> 1160

<211> 27

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1160

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gly
20 25

<210> 1161

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1161

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Phe
20 25

<210> 1162

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1162

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg Thr
20 25

<210> 1163

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1163

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Met
20 25

<210> 1164

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<400> 1164

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys Gly Ala
20 25

10

<210> 1165

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1165

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg Ser
20 25

20

<210> 1166

<211> 27

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 1166

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Thr
20 25

35

<210> 1167

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1167

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asn Cys Thr Thr
20 25

<210> 1168

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1168

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Met
20 25

<210> 1169

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1169

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Thr
20 25

<210> 1170

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1170

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg Pro
20 25

<210> 1171

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<400> 1171

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg Thr
20 25

10

<210> 1172

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1172

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Thr
20 25

20

<210> 1173

<211> 27

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 1173

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg Met
20 25

35

<210> 1174

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1174

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Arg Cys Ile Thr
20 25

<210> 1175

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1175

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser
20 25

<210> 1176

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1176

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys Arg Ala
20 25

<210> 1177

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1177

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Met
20 25

<210> 1178

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1178

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys Val Thr
20 25

<210> 1179

10 <211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1179

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
20 25

20 <210> 1180

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1180

30 Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Thr
20 25

<210> 1181

<211> 27

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1181

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Thr
20 25

<210> 1182

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1182

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg Ala
20 25

<210> 1183

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1183

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Met
20 25

<210> 1184

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1184

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Ser
20 25

<210> 1185

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1185

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Arg Cys Gly Met
20 25

<210> 1186

10 <211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1186

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Lys Cys Arg Thr
20 25

20 <210> 1187

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1187

30 <210> 1188

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Thr
20 25

<210> 1188

<211> 27

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40 <400> 1188

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg Thr
20 25

<210> 1189
 <211> 27
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

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

 10 <400> 1189

 Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
 1 5 10 15

 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg Ser
 20 25

 15 <210> 1190
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 1190

 Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
 1 5 10 15

 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ser Thr
 20 25

 25 <210> 1191
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 <400> 1191

 35 **Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg**
 1 5 10 15

 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Thr 20 25

 40 <210> 1192
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 45 <400> 1192

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Thr
20 25

<210> 1193

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1193

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys Arg Thr
20 25

<210> 1194

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1194

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

1

5

10

15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys Ile Thr
20 25

<210> 1195

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1195

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg Ala
20 25

<210> 1196

<211> 27

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1196

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys Arg Met
20 25

<210> 1197
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1197

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Arg Thr
20 25

<210> 1198
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1198

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Thr
20 25

<210> 1199
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1199

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ile
20 25

<210> 1200

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1200

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25

<210> 1201

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1201

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Thr

20

25

<210> 1202

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1202

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg Val
20 25

<210> 1203

<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1203

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Thr
20 25

10

<210> 1204
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

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

20 <400> 1204

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Arg
20 25

25

<210> 1205
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1205

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Arg Ala
20 25

35

<210> 1206
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40

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

<400> 1206

45

ES 2 594 893 T3

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Met
20 25

<210> 1207

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1207

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys Lys Thr
20 25

<210> 1208

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1208

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys Arg Ser
20 25

<210> 1209

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1209

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys Arg Ile
20 25

<210> 1210

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1210

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Gln Cys Ser Thr
20 25

10 <210> 1211

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1211

Ala Asp Asn Thr Gln Asn Met Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

20 <210> 1212

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1212

30 Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Val Ser Arg Leu Thr
1 5 10 15

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

<210> 1213

<211> 27

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1213

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

<210> 1214

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1214

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Pro
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

<210> 1215

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1215

Val Asp Arg Ser Ser Arg Ile Val Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr
1 5 10 15

Phe Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25

<210> 1216

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1216

Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25

<210> 1217

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1217

Val Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

<210> 1218

10 <211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1218

Ala Asp Arg Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

20 <210> 1219

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1219

30 Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

<210> 1220

35 <211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1220

Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

<210> 1221

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1221

Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

<210> 1222

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1222

Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

<210> 1223

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1223

Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

<210> 1224

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<400> 1224

Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1 5 10 15

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
20 25

10

<210> 1225

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1225

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
1 5 10 15

Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20

20

<210> 1226

<211> 22

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 1226

Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
1 5 10 15

Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20

35

<210> 1227

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1227

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

Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20

<210> 1228

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1228

Thr Cys Arg Ala Ser Arg Gln Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
1 5 10 15

Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20

<210> 1229

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1229

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

Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20

<210> 1230

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1230

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

Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20

<210> 1231

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1231

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

Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20

<210> 1232

10 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1232

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Asn Ser Ala Val Ala Trp Tyr Gln
1 5 10 15

Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20

20

<210> 1233

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1233

30

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

Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20

<210> 1234

<211> 22

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 1234

Thr Cys Arg Ala Ser Asn Pro Val Ser Gln Ala Val Ala Trp Tyr Gln
1 5 10 15

Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20

5 <210> 1235
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1235

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Gln Val Ser Lys Ala Val Ala Trp Tyr Gln
1 5 10 15

Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20

15 <210> 1236
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1236

Thr Cys Arg Ala Ser Phe Asp Val Asn Ala Cys Val Ala Trp Tyr Gln
1 5 10 15

Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20

25 <210> 1237
 <211> 22
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 1237

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala Val Ala Trp Tyr Gln
1 5 10 15

Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20

40 <210> 1238
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1238

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Asn	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln
1				5					10					15	

Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala
			20		

<210> 1239

10 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1239

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Asp	Lys	Tyr	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln
1				5					10					15	

Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala
			20		

20

<210> 1240

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1240

30

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

Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg
				20		

<210> 1241

<211> 23

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1241

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
20

5 <210> 1242
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1242

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

15 <210> 1243
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1243

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

25 <210> 1244
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

35 <400> 1244

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

40 <210> 1245
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1245

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala
20

<210> 1246

10 <211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1246

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Asn
20

20

<210> 1247

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1247

30

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1248

35 <211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1248

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Met
20

<210> 1249
<211> 23
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

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

10 <400> 1249

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Thr
20

<210> 1250
<211> 23
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1250

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ser
20

<210> 1251
<211> 23
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1251

35

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Val
20

<210> 1252
<211> 23
<212> PRT
40 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1252

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
20

<210> 1253

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1253

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
20

<210> 1254

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1254

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
20

<210> 1255

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1255

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1256

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1256

5

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
20

<210> 1257

<211> 23

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 1257

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Thr Asn Asn Leu Gln Thr Gly Val Pro
1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

20

<210> 1258

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1258

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asp Lys Tyr Val Ala Trp Tyr Gln
1 5 10 15

Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20

30

<210> 1259

<211> 22

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 1259

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln

1 5 10 15

Gln Lys Leu Gly Glu Ser
20

<210> 1260

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1260

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
1 5 10 15

Gln Lys Pro Gly Lys Cys
20

<210> 1261

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1261

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
1 5 10 15

Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20

<210> 1262

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1262

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1263

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1263

Pro Lys Leu Leu Ile Trp Ser Ala Ser Val Ser Ala Ser Gly Val Pro
 1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
 20

10

<210> 1264

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1264

20

Pro Lys Leu Leu Ile Trp Ser Ala Ser Phe Ser Ala Ser Gly Val Pro
 1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
 20

<210> 1265

<211> 23

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 1265

Pro Lys Leu Leu Ile Leu Ser Ala Ser Phe Ser Ala Ser Gly Val Pro
 1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
 20

35

<210> 1266

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1266

Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ser Ala Ser Phe Ser Ala Ser Gly Val Pro
1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg

20

<210> 1267

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1267

Pro Lys Leu Leu Ile Trp Ser Ala Ser Val Ser Ala Ser Gly Val Pro
1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1268

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1268

Pro Lys Leu Leu Ile Ser Ser Ala Ser Trp Ser Ala Ser Gly Val Pro
1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1269

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1269

Pro Lys Leu Leu Ile Lys Ser Ala Ser Phe Ser Ala Ser Gly Val Pro
1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1270

<211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1270

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
 20

10

<210> 1271
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

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

20

<400> 1271

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
 20

25

<210> 1272
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1272

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
 20

35

<210> 1273
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

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

45

<400> 1273

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

5 <210> 1274
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1274

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

15 <210> 1275
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1275

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

25 <210> 1276
 <211> 23
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 1276

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

40 <210> 1277
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1277

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1278

10 <211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1278

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

20

<210> 1279

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1279

30

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1280

<211> 23

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1280

Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ser Ala Ser His Leu Trp Ser Gly Val Pro
1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1281

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1281

Pro Lys Leu Leu Ile Val Ser Ala Ser Val Leu Trp Ser Gly Val Pro
1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1282

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1282

Pro Lys Leu Leu Ile Ala Ser Ala Ser Val Leu Leu Ser Gly Val Pro
1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1283

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1283

Pro Lys Leu Leu Ile Trp Ser Ala Ser Arg Leu Trp Ser Gly Val Pro
1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1284

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1284

Pro Lys Leu Leu Ile Trp Ser Ala Ser Gln Leu Phe Ser Gly Val Pro
1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1285

10 <211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1285

Pro Lys Leu Leu Ile Val Ser Ala Ser Trp Leu Leu Ser Gly Val Pro
1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

20

<210> 1286

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1286

30

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1287

<211> 23

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1287

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1288

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1288

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1289

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1289

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
1 5 10 15

Gln Lys Pro Gly Lys Ala
20

<210> 1290

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1290

Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
1 5 10 15

Gln Lys Pro Gly His Ser
20

<210> 1291

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1291

Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln
1 5 10 15

Gln Arg Pro Gly Gln Ser
20

<210> 1292

10 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1292

Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln
1 5 10 15

Gln Arg Pro Gly Lys Ala
20

20

<210> 1293

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1293

30

Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ser Ala Ser Met Leu Trp Ser Gly Val Pro
1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1294

<211> 23

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 1294

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1295

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1295

Pro Lys Leu Leu Ile Arg Ser Ala Ser Trp Leu Val Ser Gly Val Pro
1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1296

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1296

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1297

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1297

Pro Lys Leu Leu Ile Arg Ser Ala Ser Ala Leu Trp Ser Gly Val Pro
1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1298

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1298

5

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1299

<211> 23

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 1299

Pro Lys Leu Leu Ile Val Ser Ala Ser Lys Leu Ser Ser Gly Val Pro
1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

20

<210> 1300

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1300

Pro Lys Leu Leu Ile Ser Ser Ala Ser Val Leu Trp Ser Gly Val Pro
1 5 10 15

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

30

<210> 1301

<211> 23

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1301

40

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

5 <210> 1302
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1302
 Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ser Ala Ser Trp Leu Trp Ser Gly Val Pro
 1 5 10 15
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
 20
 15 <210> 1303
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20 <400> 1303
 Pro Lys Leu Leu Ile Val Ser Ala Ser Ala Leu His Ser Gly Val Pro
 1 5 10 15
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
 20
 25 <210> 1304
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1304
 Pro Lys Leu Leu Ile Trp Ser Ala Ser Pro Leu His Ser Gly Val Pro
 1 5 10 15
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
 20
 35 <210> 1305
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 45 <400> 1305

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1306

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1306

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Glu Thr Gly Val Pro
1 5 10 15

Asp Arg Phe Thr Gly Asn Arg
20

<210> 1307

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1307

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg
20

<210> 1308

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1308

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

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly
20

<210> 1309

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 1309

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
20

<210> 1310

10 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1310

Arg Ala Ser Gln Pro Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

20

<210> 1311

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1311

30

Arg Ala Ser Gln Met Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 1312

<211> 11

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 1312

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

45 <210> 1313

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1313

Gln Gln His Tyr Asn Thr Pro Pro Thr
1 5

5 <210> 1314
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1314

Gln Gln His Tyr Tyr Thr Pro Pro Thr
1 5

15 <210> 1315
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1315

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

25 **Gly**
 <210> 1316
 <211> 17
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 1316

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

Gly
 40 <210> 1317
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1317

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

Gly

5 <210> 1318
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1318

Arg Ile Tyr Pro Thr Met Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

15 <210> 1319
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1319

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

Gly

25 <210> 1320
 <211> 17
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 1320

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

Gly

40 <210> 1321
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1321

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

Gly

5 <210> 1322
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1322

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

Gly

15 <210> 1323
 <211> 11
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

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

25 <400> 1323

Trp	Gly	Gly	Thr	Gly	Phe	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr
1				5					10	

30 <210> 1324
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1324

Trp	Gly	Gly	Tyr	Gly	Phe	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr
1				5					10	

40 <210> 1325
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1325

50

Trp Gly Gly Met Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 1326

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1326

Trp Gly Gly Lys Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 1327

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1327

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
1 5 10 15

<210> 1328

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1328

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Arg Trp
1 5 10 15

<210> 1329

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1329

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp Arg Trp
1 5 10 15

<210> 1330

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1330

Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Trp
1				5					10					15

<210> 1331

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1331

Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val	Arg	Trp
1				5					10					15

<210> 1332

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1332

Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Arg	Trp
1				5					10					15

<210> 1333

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1333

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

<210> 1334

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1334

Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Asn	Arg	Tyr
1				5					10					15

<210> 1335

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1335

5

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp Arg Tyr

1

5

10

15

<210> 1336

<211> 15

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 1336

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr

1

5

10

15

<210> 1337

20

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1337

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Tyr

1

5

10

15

30

<210> 1338

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1338

40

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Arg Tyr

1

5

10

15

<210> 1339

45

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1339

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Phe

1

5

10

15

5 <210> 1340
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1340
 10 **Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Arg Phe**
 1 5 10 15
 <210> 1341
 <211> 15
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20 <400> 1341
 Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp Arg Phe
 1 5 10 15
 <210> 1342
 <211> 15
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1342
 Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe
 1 5 10 15
 <210> 1343
 <211> 15
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 45 <400> 1343
 Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Phe
 1 5 10 15
 <210> 1344
 <211> 15
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1344

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Arg Phe
1 5 10 15

<210> 1345

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1345

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

<210> 1346

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1346

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Arg Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
1 5 10 15

<210> 1347

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1347

Val Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
1 5 10 15

<210> 1348

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1348

Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp
1 5 10 15

<210> 1349

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1349

Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Arg	Trp
1				5					10					15

5 <210> 1350
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1350

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Ala	Trp	Tyr
1				5					10					15

15 <210> 1351
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1351

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Ala	Trp	Tyr
1				5					10					15

30 <210> 1352
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1352

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ala	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Ala	Trp	Tyr
1				5					10					15

40 <210> 1353
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1353

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Ala	Trp	Tyr
1				5					10					15

50 <210> 1354
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 594 893 T3

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1354

5 Thr Cys Arg Ala Ser Gln Leu Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1355

<211> 15

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15 <400> 1355

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1356

20 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<400> 1356

Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
1 5 10 15

30 <210> 1357

<210> 1357

$\langle 211 \rangle$ 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1357

40

Thr Cys Arg Ala Ser Val Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1358

<211> 15

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50 <400> 1358

Thr Cys Arg Ala Ser Leu Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
1 5 10 15

55 <210> 1359

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<400> 1359

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Phe	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Ala	Trp	Tyr
1				5					10					15

10

<210> 1360

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1360

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ile	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Ala	Trp	Tyr
1				5					10					15

20

<210> 1361

<211> 15

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 1361

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Tyr	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Ala	Trp	Tyr
1				5					10					15

35

<210> 1362

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1362

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Arg	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Ala	Trp	Tyr
1				5					10					15

45

<210> 1363

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1363

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Gly	Trp	Tyr
1				5					10					15

55

<210> 1364

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

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1364

10 Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Thr Ala Val Gly Trp Tyr
1 5 10 15

15 <210> 1365
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

	<220>
	<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
20	<400> 1365

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Val Asn Thr Ala Val Gly Trp Tyr
1 5 10 15

25 <210> 1366
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1366

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asn Thr Ala Val Gly Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1367
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1367

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Leu Val Asn Thr Ala Val Gly Trp Tyr
1 5 10 15

50 <210> 1368
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 1368

		Thr Cys Arg Ala Ser Ser Asp Val Asn Thr Ala Val Gly Trp Tyr
		1 5 10 15
5		<210> 1369 <211> 15 <212> PRT <213> Secuencia artificial
10		<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético <400> 1369
		Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asp Val Asn Thr Ala Val Gly Trp Tyr
		1 5 10 15
15		<210> 1370 <211> 15 <212> PRT <213> Secuencia artificial
20		<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético <400> 1370
25		Thr Cys Arg Ala Ser Val Asp Val Asn Thr Ala Val Gly Trp Tyr
		1 5 10 15
30		<210> 1371 <211> 15 <212> PRT <213> Secuencia artificial
35		<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético <400> 1371
		Thr Cys Arg Ala Ser Leu Asp Val Asn Thr Ala Val Gly Trp Tyr
		1 5 10 15
40		<210> 1372 <211> 15 <212> PRT <213> Secuencia artificial
45		<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético <400> 1372
50		Thr Cys Arg Ala Ser Phe Asp Val Asn Thr Ala Val Gly Trp Tyr
		1 5 10 15
55		<210> 1373 <211> 15 <212> PRT <213> Secuencia artificial
		<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1373

Thr Cys Arg Ala Ser Ile Asp Val Asn Thr Ala Val Gly Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1374

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1374

Thr Cys Arg Ala Ser Tyr Asp Val Asn Thr Ala Val Gly Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1375

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1375

Thr Cys Arg Ala Ser Arg Asp Val Asn Thr Ala Val Gly Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1376

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1376

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1377

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1377

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1378

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1378

5

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Asp	Trp	Tyr
1				5					10					15

<210> 1379

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 1379

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Asp	Trp	Tyr
1				5					10					15

20

<210> 1380

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1380

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ala	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Asp	Trp	Tyr
1				5					10					15

30

<210> 1381

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1381

40

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Asp	Trp	Tyr
1				5					10					15

<210> 1382

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1382

50

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Leu	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Asp	Trp	Tyr
1				5					10					15

55

<210> 1383

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1383

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Asp	Trp	Tyr
1				5					10					15

10

<210> 1384

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1384

20

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Asp	Trp	Tyr
1				5					10					15

<210> 1385

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1385

30

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Val	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Asp	Trp	Tyr
1				5					10					15

35

<210> 1386

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1386

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Leu	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Asp	Trp	Tyr
1				5					10					15

45

<210> 1387

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1387

55

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Phe	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Asp	Trp	Tyr
1				5					10					15

<210> 1388
<211> 15
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

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

10 <400> 1388

Thr Cys Arg Ala Ser Ile Asp Val Asn Thr Ala Val Asp Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1389
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1389

Thr Cys Arg Ala Ser Tyr Asp Val Asn Thr Ala Val Asp Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1390
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1390

Thr Cys Arg Ala Ser Arg Asp Val Asn Thr Ala Val Asp Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1391
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1391

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Val Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1392
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<400> 1392

		Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Thr Ala Val Val Trp Tyr
	1	5 10 15

5 <210> 1393
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1393

	Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Val Asn Thr Ala Val Val Trp Tyr
	1 5 10 15

15 <210> 1394
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1394

	Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asn Thr Ala Val Val Trp Tyr
	1 5 10 15

25 <210> 1395
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1395

	Thr Cys Arg Ala Ser Gln Leu Val Asn Thr Ala Val Val Trp Tyr
	1 5 10 15

40 <210> 1396
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 1396

	Thr Cys Arg Ala Ser Ser Asp Val Asn Thr Ala Val Val Trp Tyr
	1 5 10 15

50 <210> 1397
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<400> 1397

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val	Trp	Tyr
1				5					10					15

5

<210> 1398

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1398

15

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Val	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val	Trp	Tyr
1				5					10					15

<210> 1399

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25

<400> 1399

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Leu	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val	Trp	Tyr
1				5					10					15

30

<210> 1400

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1400

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Phe	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val	Trp	Tyr
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

40

1				5					10					15
---	--	--	--	---	--	--	--	--	----	--	--	--	--	----

<210> 1401

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50

<400> 1401

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ile	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val	Trp	Tyr
1				5					10					15

<210> 1402

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

5

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

<400> 1402

10

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Tyr	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val	Trp	Tyr
1				5					10					15

<210> 1403
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

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

20

<400> 1403

Thr Cys Arg Ala Ser Arg Asp Val Asn Thr Ala Val Val Trp Tyr
1 5 10 15

25

<210> 1404
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

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

<400> 1404

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
1 5 10 15

35

<210> 1405
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

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

<400> 1405

45

Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Arg	Trp
1				5					10					15

<210> 1406
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

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

55

<400> 1406

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Phe
1 5 10 15

<210> 1407

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1407

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1408

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1408

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1409

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1409

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Asn Thr Ala Val Asp Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1410

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1410

Thr Cys Arg Ala Ser Ser Asp Val Asn Thr Ala Val Asp Trp Tyr
1 5 10 15

<210> 1411

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1411

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Leu	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val	Trp	Tyr
1				5					10					15

5

<210> 1412

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1412

15

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Leu	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Asp	Trp	Tyr
1				5					10					15

<210> 1413

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25

<400> 1413

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Phe	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Asp	Trp	Tyr
1				5					10					15

30

<210> 1414

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 1414

Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Asn	Thr	Ala	Val	Val	Trp	Tyr
1				5					10					15

40

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti HER2 o un fragmento de un anticuerpo que se une a anti HER2, que comprende una VH y una VL que tiene una o más sustituciones de aminoácidos o combinaciones de sustituciones de aminoácidos en comparación con un anticuerpo que tiene una VH que comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a las posiciones 1 a 117 de la SEQ ID NO: 1 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a las posiciones 1 a 103 de la SEQ ID NO: 2, en el que dicha una o más sustituciones de aminoácidos o combinaciones de sustituciones de aminoácidos se seleccionan de:
 - (i) en comparación con una VH de SEQ ID NO: 1, la sustitución R83K, en la tercera región marco conservada de la cadena de VH (FR-H3);
 - (ii) en comparación con una VL de SEC ID NO: 2, las sustituciones D28L y A34D en la primera CDR de la cadena de VL (CDR-L1);
 - (iii) en comparación con una VL de SEC ID NO: 2, la sustitución A34D en la primera CDR de la cadena de VL (CDR-L1);
 - (iv) en comparación con una VL de SEC ID NO: 2, la sustitución A34V en la primera CDR de la cadena de VL (CDR-L1);
 - (v) en comparación con una VL de SEC ID NO: 2, las sustituciones Q27S y A34D en la primera CDR de la cadena de VL (CDR-L1);
 - (vi) en comparación con una VL de SEC ID NO: 2, las sustituciones Q27L y A34V en la primera CDR de la cadena de VL (CDR-L1);
 - (vii) en comparación con una VL de SEC ID NO: 2, las sustituciones Q27F y A34D en la primera CDR de la cadena de VL (CDR-L1);
 - (viii) en comparación con una VL de SEC ID NO: 2, las sustituciones D28N y A34D en la primera CDR de la cadena de VL (CDR-L1).
2. El anticuerpo anti HER2 o fragmento de un anticuerpo que se une a anti HER2 de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la FR-H3 incluye la sustitución R83K en comparación con una VH de SEC ID NO:1.
3. El anticuerpo anti HER2 o fragmento de un anticuerpo que se une a anti HER2 de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la CDR-L1 incluye la sustitución A34V en comparación con una CDR-L1 de una VL de SEC ID NO:2.
4. El anticuerpo anti HER2 o fragmento de un anticuerpo que se une a anti HER2 de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la CDR-L1 incluye al menos una de las combinaciones de las sustituciones seleccionadas de D28N + A34D y D28L + A34D en comparación con una CDR-L1 de una VL de SEC ID NO: 2.
5. El anticuerpo anti HER2 o fragmento de un anticuerpo que se une a anti HER2 de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la CDR-L1 incluye al menos una de las combinaciones de sustituciones seleccionadas de Q27S + A34D, Q27L + A34V y Q27F + A34D, en comparación con una CDR-L1 de una VL de SEC ID NO: 2.
6. El anticuerpo anti HER2 o fragmento de un anticuerpo que se une a anti HER2 de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, adicionalmente, la CDR-H3 incluye la sustitución W95F en comparación con una CDR-H3 de una VH de SEC ID NO: 1.
7. El anticuerpo anti HER2 o fragmento que se une a anti HER2 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene una afinidad por HER2 que, determinada por medio de una técnica BIAcore, AlphaLISA o FACS, es de al menos 1,1 veces mayor que la de un anticuerpo que tiene una VH que comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a las posiciones 1 a 117 de la SEQ ID NO: 1 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos correspondiente a las posiciones 1 a 103 de la SEQ ID NO: 2.
8. El anticuerpo anti HER2 o fragmento que se une a anti HER2, de acuerdo con cualquier reivindicación anterior que es:
 - (i) un anticuerpo monoclonal o un fragmento de un anticuerpo monoclonal que se une a anti HER2, respectivamente, y/o
 - (ii) una IgG, preferentemente una IgG1, una IgG2 o una IgG4.
9. El anticuerpo anti HER2 o fragmento que se une a anti HER2 de acuerdo con cualquier reivindicación anterior que:
 - (a) en la región Fc se incluyen una o más mutaciones que hacen que la actividad de CCDA aumente,
 - (b) no está fucosilado,
 - (c) en la región Fc se incluyen una o más mutaciones que hacen que la unión con FcγR aumente,
 - (d) en la región Fc se incluyen una o más mutaciones que hacen que la unión con FcγR disminuya,
 - (e) en la región Fc se incluyen una o más mutaciones que hacen que la unión con FcRn aumente,

(f) en la región Fc se incluyen una o más mutaciones que hacen que la actividad de CCDA disminuya; y/o
(g) está purificado, en el que preferentemente, el anticuerpo anti HER2 o fragmento que se une a anti HER2 está purificado a una homogeneidad de al menos 85 %, de al menos 90 %, de al menos 95 % o de al menos 98 %.

- 5 10. Un conjugado de anticuerpo-fármaco que comprende un anticuerpo anti HER2, o fragmento que se une a anti HER2, de acuerdo con cualquier reivindicación anterior.
- 10 11. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti HER2, o fragmento que se une a anti HER2, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un conjugado de anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 10, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
12. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo anti HER2, o un fragmento que se une a anti HER2, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 15 13. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 12.
14. Una célula hospedadora procariota transformada con un vector de acuerdo con la reivindicación 13.
- 20 15. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti HER2 o de un fragmento que se une a anti HER2, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, un conjugado de anticuerpo-fármaco de acuerdo con la reivindicación 10, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento de un cáncer, o de una enfermedad de Paget mamaria o extramamaria, en un ser humano.
- 25 16. El anticuerpo anti HER2 o fragmento que se une a HER2, conjugado de anticuerpo-fármaco o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 en la que:
- (i) el cáncer es un cáncer de mama; y/o
(ii) en dicho cáncer se ha detectado la sobreexpresión de HER2.
- 30 17. Un método para determinar si una célula hospedadora produce un anticuerpo anti HER2, o un fragmento que se une a anti HER2, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en mayor cantidad en comparación con un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO: 1 y una VL de SEC ID NO: 2, que comprende las etapas de:
- 35 (a) opcionalmente, aislar el anticuerpo anti HER2 o el fragmento que se une a anti HER2, o aislar y purificar el anticuerpo anti HER2 o el fragmento que se une a anti HER2;
(b) determinar la cantidad de anticuerpo anti HER2 o del fragmento que se une a anti HER2 producida por una primera célula, en la que dicha primera célula es dicha célula hospedadora modificada por ingeniería genética para expresar dicho anticuerpo anti HER2 o fragmento que se une al anticuerpo anti HER2;
(c) opcionalmente, determinar la cantidad de anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO: 1 y una VL de SEC ID
40 NO: 2 producida por una segunda célula; y
(d) comparar la cantidad del anticuerpo anti HER2 o del fragmento que se une a anti HER2 producida por dicha primera célula con la cantidad de un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO: 1 y una VL de SEC ID NO: 2 producida por la segunda célula;
- 45 en la que dicha segunda célula es dicha célula hospedadora modificada por ingeniería genética para expresar un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO:1 y una VL de SEC ID NO:2, de tal manera que una producción más grande de dicho anticuerpo anti HER2 o fragmento que se une al anticuerpo anti HER2 por la primera célula con respecto a la cantidad de un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO:1 y una VL de SEC ID NO:2 producida por la segunda célula, indica que la célula hospedadora produce una mayor cantidad de dicho anticuerpo anti HER2 o
50 fragmento que se une a anti HER2 en comparación con un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO:1 y una VL de SEC ID NO:2, por lo que se determina si la célula hospedadora produce una mayor cantidad de dicho anticuerpo anti HER2 o fragmento que se une a anti HER2 en comparación con un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO:1 y una VL de SEC ID NO:2.
- 55 18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la célula hospedadora es:
- i) una célula procariota preferentemente una célula de *E. coli*,
ii) una célula eucariota, preferentemente, en la que la célula hospedadora se selecciona de una célula de Sf9, de *S. cerevisiae* y de CHO.
- 60 19. El método de la reivindicación 17 o 18, en el que la producción de dicho anticuerpo anti HER2 o fragmento que se une a anti HER2 es al menos 20 % mayor que la producción de un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO:1 y una VL de SEC ID NO:2 en la célula hospedadora, en el que, preferentemente, la producción de dicho anticuerpo anti HER2 o fragmento que se une a anti HER2 es al menos 50 % mayor, y preferentemente además en el que la
65 producción del anticuerpo anti HER2 o fragmento que se une a anti HER2 es al menos 100 % mayor.

20. Un método de identificación de un anticuerpo anti HER2 o un fragmento que se une a anti HER2, producido por una célula hospedadora a una mayor cantidad que un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO:1 y una VL de SEC ID NO:2, que comprende:

- 5 (a) determinar la cantidad de anticuerpo anti HER2 o de fragmento que se une a anti HER2 producida por una pluralidad de células hospedadoras, en la que cada una de ellas está modificada por ingeniería genética para expresar un anticuerpo anti HER2 o fragmento que se une a anti HER2 diferente, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11; y
- 10 (b) identificar una célula hospedadora que produce un anticuerpo anti HER2 o un fragmento que se une a anti HER2 en una mayor cantidad que la de un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO: 1 y una VL de SEC ID NO: 2 producida por una célula hospedadora control modificada por ingeniería genética para expresar un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO: 1 y una VL de SEC ID NO: 2;

15 en la que una célula hospedadora identificada en la etapa (b) produce un anticuerpo anti HER2 o un fragmento que se une a anti HER2 a una mayor cantidad que la de un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO:1 y una VL de SEC ID NO:2, identificando de este modo un anticuerpo anti HER2 o un fragmento que se une a anti HER2 que se produce a una mayor cantidad que la un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO:1 y una VL de SEC ID NO:2 producida por dicha célula hospedadora.

20 21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en el que:

- (i) dicha pluralidad de células hospedadoras es al menos 5 células hospedadoras, al menos 10 células hospedadoras o al menos 20 células hospedadoras; y/o
- 25 (ii) dicha célula hospedadora es una célula de *E. coli*, de Sf9, de *S. cerevisiae* o de CHO.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 20 o 21, en el que:

- (i) en la etapa (b) se identifica una célula hospedadora que produce un anticuerpo anti HER2 o un fragmento que se une a anti HER2 en una cantidad que es al menos 20 %, al menos 50 % o al menos 100 % mayor que la de un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO:1 y una VL de SEC ID NO:2 que produce una célula hospedadora modificada por ingeniería genética para expresar un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO:1 y una VL de SEC ID NO:2; y/o
- 30 (ii) la cantidad de anticuerpo anti HER2 o de fragmento que se une a anti HER2 producida por una pluralidad de células hospedadoras en la etapa (a), se determina simultánea o sucesivamente.

35 23. Un método de determinación de si un anticuerpo anti HER2 o un fragmento que se une a anti HER2, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, presenta una mayor estabilidad en comparación con un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO: 1 y una VL de SEC ID NO: 2, que comprende las etapas de:

- 40 (a) determinar, en una primera muestra, la estabilidad de un anticuerpo anti HER2 o de un fragmento que se une a anti HER2;
- (b) opcionalmente, determinar, en una segunda muestra, la estabilidad de un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO: 1 y una VL de SEC ID NO: 2; y
- 45 (c) comparar, en la primera muestra, la cantidad de anticuerpo anti HER2 o de fragmento que se une a anti HER2 de longitud completa, con una cantidad de anticuerpo de longitud completa que tiene una VH de SEC ID NO:1 y una VL de SEC ID NO:2, en una segunda muestra, en el que la segunda muestra se somete sustancialmente a las mismas condiciones que la primera muestra, determinando de este modo si un anticuerpo anti HER2 o un fragmento que se une al anticuerpo anti HER2 presenta mayor estabilidad en comparación con un anticuerpo que tiene una VH de SEC ID NO:1 y una VL de SEC ID NO: 2.

50

SEQ ID NO:	CADENA DE ANTICUERPO	CDR N.º	RESTO	POSICIÓN EN LA CDR	N.º KABAT
3	Pesada	1	G	1	26
			F	2	27
			N	3	28
			I	4	29
			K	5	30
			D	6	31
			T	7	32
			Y	8	33
			I	9	34
			H	10	35
4	Pesada	2	R	1	50
			I	2	51
			Y	3	52
			P	4	52a
			T	5	53
			N	6	54
			G	7	55
			Y	8	56
			T	9	57
			R	10	58
			Y	11	59
			A	12	60
			D	13	61
			S	14	62
			V	15	63
			K	16	64
			G	17	65
5	Pesada	3	W	1	95
			G	2	96
			G	3	97
			D	4	98
			G	5	99
			F	6	100
			Y	7	100a
			A	8	100b
			M	9	100c
			D	10	101
			Y	11	102

TABLA 1

SEQ ID NO:	CADENA DE ANTICUERPO	CDR N.º	RESTO	POSICIÓN EN LA CDR	N.º KABAT
6	Ligera	1	R	1	24
			A	2	25
			S	3	26
			Q	4	27
			D	5	28
			V	6	29
			N	7	30
			T	8	31
			A	9	32
			V	10	33
			A	11	34
7	Ligera	2	S	1	50
			A	2	51
			S	3	52
			F	4	53
			L	5	54
			Y	6	55
			S	7	56
8	Ligera	3	Q	1	89
			Q	2	90
			H	3	91
			Y	4	92
			T	5	93
			T	6	94
			P	7	95
			P	8	96
			T	9	97

TABLA 2

TS	N.º KABAT/ POSICIÓN EN LA CDR	SUSTITUCIONES EN LA CADENA PESADA	SEQ ID NO:
		CDR-H1	
D	31/6	L, R, V	86-88
T	32/7	K, R	89-90
I	34/9	D	91
		CDR-H2	
T	53/5	L, R	92-93
K	64/16	R, S	94-95

TABLA 3

TS	N.º KABAT/ POSICIÓN EN LA CDR	SUSTITUCIONES EN LA CADENA LIGERA	SEQ ID NO:
		CDR-L1	
Q	27/4	L, V, I, Y	96-99
D	28/5	L, A, M, W	100-103
A	34/11	V, G, D, S, E	104-108

TABLA 4

TS	N.º KABAT/ POSICIÓN EN LA CDR	SUSTITUCIONES EN LA CADENA PESADA	SEQ ID NO:
		CDR-H1	
N	28/3	S, W	109-110
K	30/5	W, A	111-112
D	31/6	W, A, G, S	113-116
		CDR-H2	
Y	52/3	R, S	117-118
T	53/5	S, K, G	119-121
N	54/6	S	122
T	57/9	S	123
S	62/14	R	124
K	64/16	Q	125
		CDR-H3	
W	95/1	Y, F	126-127
G	97/3	R, T	128-129
D	98/4	G, T, A, R, Q, E, S, Y, F, L, P, H	130-141
A	100b/8	V, S, E	142-144
M	100c/9	F	145
Y	102/11	G, S, K, H	146-149

TABLA 5

TS	N.º KABAT/ POSICIÓN EN LA CDR	SUSTITUCIONES EN LA CADENA LIGERA	SEQ ID NO:
		CDR-L1	
R	24/3	K	150
A	25/4	S	151
Q	27/6	R, S, F, K	152-155
D	28/7	G, N, R, P, S	156-160
V	29/8	I	161
T	31/10	S	162
A	34/13	N	163
		CDR-L2	
A	51/2	G	164
F	53/4	W, Y	165-166
L	54/5	S	167
Y	55/6	L, A	168-169
		CDR-L3	
H	91/3	W, Y	170-171
T	93/5	S, A	172-173
T	94/6	S	174
P	96/8	S	175

TABLA 6

TS	N.º KABAT/ POSICIÓN EN LA CDR	SUSTITUCIONES EN LA CADENA PESADA	SEQ ID NO:
CDR-H1			
G	26/1	C	176
N	28/3	G	177
K	30/5	R, V	178-179
D	31/6	H, Q, T	180-182
T	32/7	V	183
CDR-H2			
Y	52/3	K, Q	184-185
T	57/9	G, V	186-187
A	60/12	K	188
D	61/13	S, E	189-190
S	62/14	E, G, A	191-193
V	63/15	A	194
K	64/16	A	195
G	65/17	V, E, I	196-198
CDR-H3			
D	98/4	V, M	199-200
D	101/10	L	201
Y	102/11	R	202

TABLA 7

TS	N.º KABAT/ POSICIÓN EN LA CDR	SUSTITUCIONES EN LA CADENA LIGERA	SEQ ID NO:
		CDR-L1	
R	24/3	H, E, C, V	203-206
A	25/4	C, G, P	207-209
V	29/8	A, S	210-211
		CDR-L2	
A	51/2	S	212
S	52/3	W, M, Q, H, G, R	213-218
L	54/5	I, G, V	219-221
S	56/7	A, P, G, H, Y, F, N, M	222-229
		CDR-L3	
Y	92/4	M	230
T	93/5	L, M, G, V	231-234
P	96/8	G	235
T	97/9	D	236

TABLA 8

TS	N.º KABAT	MUTACIONES EN LA CADENA PESADA	SEQ ID NO:
		Región marco conservada 3	
A	88	Q, W, E	237-239
V	89	R, Y	240-241
S	93	N, P, Y, D	242-245

TABLA 9

TS	N.º KABAT	MUTACIONES EN LA CADENA PESADA	SEQ ID NO:
		Región marco conservada 3	
A	78	C, W, Q	246-248
S	82b	V, L	249-250
L	82c	V, A, E, G	251-254
R	83	V, L, G, K	255-258
A	84	M, W, K, G, Q, R	259-264
E	85	L, G, A, S, N, H	265-270
D	86	S, G	271-272
T	87	W, E, L, F, H, D	273-278
A	88	G, R, K, V	279-282
V	89	K, S, W, G	283-286
Y	90	V, L, I	287-289
Y	91	L, W	290-291
C	92	G	292

TABLA 10

TS	N.º KABAT	MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA	SEQ ID NO:
		Región marco conservada 1	
T	22	G, S	293-294
C	23	A, N	295-296
		Región marco conservada 2	
W	35	H, F	297-298
		Región marco conservada 3	
R	66	K	299

TABLA 11

TS	N.º KABAT	MUTACIONES EN LA CADENA PESADA	SEQ ID NO:
		Framework 3	
A	78	V	300
A	88	C	301
Y	91	F	302
S	93	V, A, L, Q, T	303-307

TABLA 12

COMBINACIONES DE MUTACIONES EN LA CADENA PESADA	SEQ ID NO:
S93N + W95Y	308 & 126
S93D + W95Y	309 & 126
S93A + W95Y	310 & 126
S93V + W95Y	311 & 126
S93L + W95Y	312 & 126
S93N + W95F	313 & 127
S93D + W95F	314 & 127
S93A + W95F	315 & 127
S93V + W95F	316 & 127
S93L + W95F	317 & 127

TABLA 13

COMBINACIONES DE MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA	SEQ ID NO:
Q27S + A34G	318
Q27K + A34G	319
Q27V + A34G	320
Q27L + A34G	321
Q27F + A34G	322
Q27I + A34G	323
Q27Y + A34G	324
Q27R + A34G	325
Q27S + A34D	326
Q27K + A34D	327
Q27V + A34D	328
Q27L + A34D	329
Q27F + A34D	330
Q27I + A34D	331
Q27Y + A34D	332
Q27R + A34D	333
Q27S + A34V	334
Q27K + A34V	335
Q27V + A34V	336
Q27L + A34V	337
Q27F + A34V	338
Q27I + A34V	339
Q27Y + A34V	340
Q27R + A34V	341
D28G + A34G	342
D28A + A34G	343
D28N + A34G	344
D28L + A34G	345
D28G + A34D	346
D28A + A34D	347
D28N + A34D	348
D28L + A34D	349
D28G + A34V	350
D28A + A34V	351
D28N + A34V	352
D28L + A34V	353

TABLA 14

MUTACIONES CONOCIDAS EN LA CADENA PESADA													
CDR-VH1													
SEQ ID NO:	1	2	3	4		5	6	7	8	9	10	Continuación	
	26	27	28	29	29a	29b	30	31	32	33	34		
3	G	F	N	I	-	-	K	D	T	Y	I	H	
3													
3													
3													
3													
3													
3													

TABLA 15.1

MUTACIONES CONOCIDAS EN LA CADENA PESADA														
CDR-VH3														
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5			6	7	8	9		10	11
	95	96	97	98	99	99a	99b	99c	100	100a	100b	100c	100d	101 102
5	W	G	G	D	G	-	-	-	F	Y	A	M	-	D Y
356				K										
357														V
5														
5														
358								P						K
359								P						L

Continuación de la tabla anterior

TABLA 15.3

MUTACIONES CONOCIDAS EN LA CADENA LIGERA																			
CDR-VLI																			
SEQ ID NO:	1	2	3	4						27a	27b	27c	27d	27e	5	6	7		
	24	25	26	27											28	29	30	30a	30b
6	R	A	S	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	V	N	-	-
360																	D		
361				K															
362															K				
6																			
6																			
6																			
6																			
363																	S		
6																			
6																			
363																	S		
364	K																		
364	K																		
364	K																		
6																			
6																			
363																	S		

Continuación

TABLA 16.1

MUTACIONES CONOCIDAS EN LA CADENA LIGERA																										
CDR-VH2													CDR-VH3													
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	8	9	SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	8	9
50	50	51	52	53	54	55	56	89	90	91	92	93	93a	93b	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105
7	S	A	S	F	L	Y	S	Q	Q	H	Y	T	-	-	T	P	P	T	8	8	8	8	8	8	8	8
7																										
7																										
7																										
365																										
366							K																			
7										A																370
7											A															371
7										S																372
367						E																				8
7										Y															L	373
7																										8
7																										8
368					R		T																			8
7																										8
368					R		T																			8
369				W		W																				8
7										F	W															374

Continuación de la tabla anterior

TABLA 16.2

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																																					
CDR-VH1																				CDR-VH2																	
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
3	G	P	N	I		K	D	T	Y	I	I	R	I	Y	P																						
375			Y		S	S	S					S																									
375			Y		S	S	S					S																									
376			S		S	S	S					S																									
377			S		S	Y	S					S																									
376			S		S	S	S					S																									
378			S		Y	S	S					S																									
377			S		S	Y	S					S																									
376			S		S	S	S					S																									
379			S		Y	Y	S					S																									
379			S		Y	Y	S					S																									
378			S		Y	S	S					S																									
377			S		S	Y	S					S																									
380			S		Y	Y	S					S																									
380			S		Y	Y	S					S																									
376			S		S	S	S					S																									
377			S		S	Y	S					S																									
381			Y		Y	S	S					S																									
376			S		S	S	S					S																									
376			S		S	S	S					S																									

Continuación

TABLA 17.1.1

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2

CDR-VH3

Continuación de la tabla anterior

SEQ ID NO:	1	2	3	4	5			99a	99b	99c	6	7	8	9	100d	100e	100f	100g	100h	100i	100j	100k	100l	100m	10	11
5	W	G	G	D	G	-	-	-	-	F	Y	A	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	Y
384	Y	Y	S	Y	A						-	-	-	-												
385	Y	Y	S	S							-	-	-	-												
385	Y	Y	S	S							-	-	-	-												
385	Y	Y	S	S							-	-	-	-												
386	Y	Y	S	Y	A						L	-	-	-												
387		W	S	S	A						-	-	-	-												
388		W	S	S	A						M	-	-	-												
389		W	S	W							-	-	-	-												
390		W	S	S	A						-	-	-	-												
391		W	S	S							-	-	-	-												
390		W	S	S	A						-	-	-	-												
392		W	S	W	A						-	-	-	-												
393		W	S	S	A						-	-	-	-												
393		W	S	S	A						-	-	-	-												
394		W	S	S	A						L	-	-	-												
393		W	S	S	A						-	-	-	-												
391		W	S	S							-	-	-	-												
393		W	S	S	A						-	-	-	-												
394		W	S	S	A						L	-	-	-												

Continuación de la tabla anterior

TABLA 17.1.2

		MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																Continuación													
		CDR-VH1																CDR-VH2													
SE	Q	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
395		S				Y	S	S																							
396		S				S	S	S																							
397		Y				S	Y	S																							
398		S				S	Y	S																							
399		S				S	Y	S	S																						
400		S				S	Y	S	S																						
401		S				S	Y	S	S																						
402		S				S	Y	S	S																						
403		S				S	Y	S	S																						
404		S				S	Y	S	S																						
405		S				S	Y	S	S																						
406		S				S	Y	S	S																						
407		S				S	Y	S	S																						
408		S				S	Y	S	S																						
409		S				S	Y	S	S																						
410		S				S	Y	S	S																						
411		S				S	Y	S	S																						
412		S				S	Y	S	S																						
413		S				S	Y	S	S																						
414		S				S	Y	S	S																						
415		S				S	Y	S	S																						
416		S				S	Y	S	S																						
417		S				S	Y	S	S																						
418		S				S	Y	S	S																						
419		S				S	Y	S	S																						

TABLA 17.2.1

Continuación de la tabla anterior

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																										
CDR-VH3																										
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5				99a	99b	99c	6	7	8	9	100d	100e	100f	100g	100h	100i	100j	100k	100l	10	11
5	W	G	G	D	G							F	Y	A	M										D	Y
420		S	S	S									-	-	-											
421		W	S	S	A							M	-	-	-											
422		W	S	S	A							L	-	-	-											
422		W	S	S	A							L	-	-	-											
423	F	S	F	S	S							S	S	F	A	M										
424	F	S	F	S	S							S	S	F	A	I										
425	F	F	F	F	S							S	S	F	F	G	F									
426	Y	Y	S	S	Y							Y	S	Y	Y	S	F	G	L							
427		W	S	S	A							I	-	-	-											
428		W	S	S	A							L	-	-	-											
428		W	S	S	A							L	-	-	-											
429		W	S	S								M	-	-	-											
422		W	S	S	A							L	-	-	-											
430		W	S	S	A								-	-	-											
422		W	S	S	A							L	-	-	-											
431		S	S	S	A								-	-	-											
432		W	S	S	A							M	-	-	-											
433		S	S	W								L	-	-	-											
434	S	S	W	S	S							W	S	S	A	L										
434	S	S	W	S	S							W	S	S	A	L										
435	S	S	S	S	S							W	W	S	A	I										
436	S	S	W	S	S							W	S	W	A	L										
437	S	S	W	S	S							W	S	S	A	M										

Continuación de la tabla anterior

TABLA 17.2.2

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																																		
CDR-VH1																CDR-VH2																		
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	
3	G	F	N	I	-	K	D	T	Y	I	H	R	I	Y	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	
438			S			W	S	S	S			S		S																			456	
439			S			Y	S	Y	Y			S																						457
440			Y			S	Y	S	Y			S																						458
441			Y			S	S	S	Y			S																						458
442			S			S	S	S	Y			S																						458
442			S			S	S	S	Y			S																						458
443			S			Y	S	S	Y			S																						458
444			Y			S	S	S	Y			S																						458
445			Y			S	Y	S	S			S																						459
446			Y			S	S	S	S			Y																						460
447			S			Y	Y	S	S			S																						461
447			S			Y	Y	S	S			S																						462
448			Y			S	S	S	S			Y																						463
449			S			S	Y	S	S			S																						464
450			S			S	Y	S				S																						465
451			S				S	S				S																						466
452			S				Y	S				S																						466
453			S				S	S				S																						466
454			Y				S	S				S																						466
454			Y				S	S				S																						466
455			S				S	S				S																						467

Continuación

TABLA 17.3.1

Continuación de la tabla anterior

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																										
CDR-VH3																										
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	99a	99b	99c	6	7	8	9	100c	100d	100e	100f	100g	100h	100i	100j	100k	100l	100m	10	11	
5	W	G	G	D	G	-	-	-	F	Y	A	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	Y	
468	S	S	W	S	S				W	S	S	A	M													
469	Y	Y	S	Y	A				L	-	-	-	-													
470	Y	Y	S	Y	A					-	-	-	-													
470	Y	Y	S	Y	A					-	-	-	-													
471	Y	Y	S	S	A					-	-	-	-													
472	Y	Y	S	Y	A				L	-	-	-	-													
473	Y	Y	S	Y	A					-	-	-	-													
474	Y	Y	S	Y	A				L	-	-	-	-													
475	S	S	Y	S	Y				Y		Y	S	S	Y	A	L										
476	Y	Y	S	S	Y				Y	S	Y	Y	S	Y	Y	A	L									
477	Y	Y	S	S	Y				S	S	S	S	S	S	Y	Y	Y	Y	A	F						
478	Y	Y	S	S	S				S	S	Y	S	S	S	S	Y	Y	Y	Y	A	F					
479	G	Y	Y	Y	S				Y		S	G	Y							Y	A	F				
480	G			Y					Y		-	-	-										A	L		
481	E	Y	Y	Q					Y	G	P	Y	R	S	T	Y							G	I		
482	Y	Y	S	S						-	-	-	-													
483	Y	Y		Y					M	-	-	-	-													
484	Y	Y		Y					L	-	-	-	-													
485	Y	Y		Y						-	-	-	-													
486	Y	Y		S						-	-	-	-													
487	Y	Y		G	A					-	-	-	-													

Continuación de la tabla anterior

TABLA 17.3.2

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																																					
CDR-VH1																			CDR-VH2																		
SEQ ID NO:	1	2	3	4		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14																						
3	G	F	N	I	-	K	D	T	Y	I	H	R	I	Y	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
488			S				Y	S				S																									
488			S				Y	S				S																									
489			S					S				S																									
490			S				Y	S				S																									
491			S				Y	S	S			S																									
492			S				S	Y	S			S																									
493			S				S	S	S			S																									
494			Y				S	S	S			S																									
493			S				S	S	S			S																									
495			Y				S	Y	S			S																									
494			Y				S	S	S			S																									
493			S				S	S	S			S																									
495			Y				S	Y	S			S																									
494			Y				S	S	S			S																									
493			S				S	S	S			S																									
495			Y				S	Y	S			S																									
494			Y				S	S	S			S																									
493			S				S	S	S			S																									
495			Y				S	Y	S			S																									
493			S				S	S	S			S																									
494			Y				S	S	S			S																									
493			S				S	S	S			S																									
494			Y				S	S	S			S																									
493			S				S	S	S			S																									
493			S				S	S	S			S																									
493			S				S	S	S			S																									
493			S				S	S	S			S																									

Continuación

Continuación

TABLA 17.4.1

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																												
CDR-VH3																												
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5			99a	99b	99c	100	6	7	8	9	100c	100d	100e	100f	100g	100h	100i	100j	100k	100l	100m	10	11
5	W	G	G	D	G	-	-	-	-	-	F	F	Y	A	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	Y
508	Y	Y		R							A	A	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
509	Y	S	Y	S							A	A	L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
510	Y	R	Y	Y							A	A	L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
511	Y	R	Y	G							A	A	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
512	Y	Y		G	Y						Y	Y	G	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
513	Y	S	Y	Y	Y						Y	Y	A	L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
514	S	S	Y	Y	Y						Y	Y	G	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
515	S	S	Y	Y	Y						Y	Y	G	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
516	S	S	Y	Y	Y						Y	Y	G	L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
517	S			Y	S						R	R	G	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
518	G	Y	S	Y	S						R	R	G	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
519	G	Y	S	Y	S						R	R	G	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
520	G	S	S	Y	S						Y	Y	G	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
521	G	S		Y							Y	Y	G	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
522	G	S		Y							Y	Y	G	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
523	G	R	R	Y	S						R	R	G	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
524	G		S	Y							Y	Y	G	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
525	G		S	Y							Y	Y	G	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
526	G		R	Y							Y	Y	G	L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Continuación de la tabla anterior

Continuación de la tabla anterior

TABLA 17.4.2

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																									
CDR-VH1													CDR-VH2												
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
3	G	F	N	I	-	K	D	T	Y	I	H	R	I	Y	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
527			Y			S	S	S				S					Y								
528			S			S	S	S				S					Y								
528			S			S	S	S				S					S								
529			S			Y	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S		S			Y								
528			S			S	S	S				S		S			Y								
528			S			S	S	S				S		S			Y								
530			S			S	Y	S				Y		S			S								
531			Y			S	S					S					S								
527			Y			S	S	S				S					S								
528			S			S	S	S				S		S			S								
532			Y			S	Y	S				S					S								
527			Y			S	S	S				S					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								
528			S			S	S	S				S					S								
527			Y			S	S	S				Y					S								

		MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																			
		CDR-VH3																			
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5						6	7	8	9							
	95	96	97	98	99	99a	99b	99c		100	100a	100b	100c	100d	100e	100f	100g	100h	100i	100j	100k
S	W	G	G	D	G	-	-	-		F	Y	A	M	-	-	-	-	-	-	-	-
549	G		R	Y						R	G	I	-								
550	G			Y						Y	G	I	-								
550	G			Y						Y	G	I	-								
551	Y	Y	Y	S						G	S	Y	G	M							
552	S	Y	S	S	Y					Y	S	S	G	M							
553	R	Y	Y	Y	Y					Y		S	A	F							
554	Y	Y	Y	Y	S					Y		S	G	G	A	I					
555	S	Y	Y	Y	S					Y		S	G	Y	G	M					
556	S	Y	Y	Y	S					Y		S	G	Y	G	L					
557	S	Y	Y	Y	S					Y		Y	G	Y	G	M					
558	S	Y	Y	G	S					Y		Y	G	Y	G	F					
559	S	D	Y	Y						Y		S	G	Y	G	I					
560	S	D	Y	Y	S					Y		S	G	Y	G	L					
561	G	Y	Y	Y	S					Y		Y	G	Y	G	M					
562	G	Y	Y	Y	S					Y		Y	G	S	A	M					
563	G	Y	Y	Y	S					Y		S	G	Y	G	M					
564	G	Y	Y	Y	S					Y		S	G	Y	A	L					
565	G	Y	Y	Y	S					Y		S	G	Y	A	I					
566	G	Y	Y	Y	S					Y		S	G	Y	A	M					

Continuación de la tabla anterior

TABLA 17.5.2

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																																			
CDR-YH1															CDR-YH2																				
SEQ ID NO:	1	2	3	4			5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		15		16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	SEQ ID NO:
3	G	F	N	I	-	-	K	D	I	Y	I	H	R	I	Y	P	-	-	I	-	N	G	Y	T	R	Y	A	D	S	Y	K	G	1		
567				Y					S	S	S			S				S		S		S												572	
568				Y					S	Y	S			Y		S		S		S		S												573	
569				S					S	Y	S			S				S		S		S												574	
570				Y					S	Y				S		S		S		S		S												575	
569				S					S	Y	S			S				S		S		S												574	
567				Y					S	S	S			S				S		S		S												576	
571				S					S	S	S			Y				S		S		S												577	
567				Y					S	S	S			S				S		S		Y												578	
567				Y					S	S	S			Y				S		S		S		S										579	
567				Y					S	S	S			S				S				S		S										580	
571				S					S	S	S			S				S		S		S												574	
571				S					S	S	S			S				S		S		S		S										572	
567				Y					S	S	S			S		S		S		S		S		S										573	
567				Y					S	S	S			Y				S		S		S												577	
568				Y					S	Y	S			S				S		S		S		S										574	
567				Y					S	S	S			Y		S		S		S		S		S										573	
567				Y					S	S	S			S				S		S		S												574	
567				Y					S	S	S			Y				S		S		S		S										577	
567				Y					S	S	S			Y				S		S		S												581	

Continuación

TABLA 17.6.1

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2

CDR-VH3

Continuación de la tabla anterior

SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	99a	99b	99c	6	7	8	9	100d	100e	100f	100g	100h	100i	100j	100k	100l	100m	10	11
5	W	G	G	D	G	-	-	-	F	Y	A	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	Y	
582	G	Y	Y	Y	S				Y		S	G	Y	G	I									
583	G	Y	Y	Y	S				Y		S	G	Y	G	L									
584	G	Y	Y	Y	S				Y		S	G	Y	G	M									
585	G	Y	Y	Y	S				Y		G	G	S	G	L									
586	G	Y	Y	Y	S				Y		G	G	Y	G	M									
587	G	Y	Y	Y	S				Y		G	G	Y	G	I									
588	G	Y	Y	Y	S				Y		G	G	Y	G	M									
589	G	Y	Y	Y	S				Y		G	G	Y	G	M									
590	G	Y	Y	Y	S				Y		G	G	Y	G	M									
591	G	Y	Y	Y	S				Y		G	G	Y	G	L									
592	G	Y	Y	Y	S				Y		G	G	Y	G	M									
593	G	Y	Y	Y	S				Y		G	G	Y	G	M									
594	G	Y	Y	Y					Y		S	G	Y	G	I									
595	G	S	Y	Y	S				Y		S	G	Y	G	M									
596	G	S	Y	Y	S				Y		S	G	Y	A	I									
597	G	S	Y	Y	S				Y		S	G	Y	A	F									
598	G	S	Y	Y	S				Y		S	G	S	G	I									
599	G	S	Y	Y					Y		Y	G	S	A	I									
600	G	S	Y	Y					Y		Y	G	S	G	M									

Continuación de la tabla anterior

TABLA 17.6.2

TABLA 17.7.1

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																									
CDR-VH3																									
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5				6	7	8	9													
	95	96	97	98	99	99a	99b	99c	100	100a	100b	100c	100d	100e	100f	100g	100h	100i	100j	100k	100l	100m	101	11	
5	W	G	G	D	G	-	-	-	F	Y	A	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	Y	
618	G	S	Y	Y					Y		S	G	S	G	M										
619	G	S		Y	S				Y		G	G	Y	G	L										
620	G	S	Y	S					Y		Y	G	Y	G	L										
621	G	R	Y	S					Y		G	G	Y	G	M										
622	Y	Y	Y	S	S				G		Y	Y	Y	Y	A	F									
623	Y	S	Y	S	Y				Y	G	Y	Y	G	S	G	M									
624	Y	R	S	Y	Y				S		R	Y	G	Y	G	M									
625	Y		Y	Y	Y				S		Y	G	G	S	G	L									
626	Y		Y	Y	Y				S		Y	G	G	S	G	L									
627	Y		Y	S	Y				S		S	S	G	S	A	L									
628	S	Y	Y	Y					G		Y	S	G	Y	G	M									
629	R	R	S	Y	Y				S		R	Y	S	Y	G	L									
630	R	R	S	Y	Y				S		S	R	S	Y	A	M									
631	Y	Y	Y	G	Y				Y	S	Y	Y	S	G	Y	G	L								
632	Y	Y	Y	G	Y				Y	S	Y	Y	G	G	S	G	L								
633	Y	Y	Y	G	Y				Y	S	Y	Y	G	G	S	A	M								
634	Y	Y	Y	S					G	S	Y	Y	Y	Y	Y	A	F								
635	Y	Y	Y	S	Y				Y	S	Y	Y	S	Y	G	G	I								
636	Y	Y	S	S	Y				Y	S	Y	Y	Y	Y	G	G	M								

Continuación de la tabla anterior

Continuación de la tabla anterior

TABLA 17.7.2

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																												
CDR-VH1													CDR-VH2															
SEQ ID NO:	1	2	3	4		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
3	G	F	N	I	-	K	D	T	Y	I	H	R	I	Y	P	-	-	N	G	Y	T	R	Y	A	D	S	V	K
637			Y			S	S	S				S	S				S					S						
638			S			S	S	S				Y	S				S				Y							
638			S			S	S	S				Y	S				S				Y							
639			S			Y	S	S				Y	S				S			S								
640			Y			Y	S	S				S	S				Y											
637			Y			S	S	S				S	S				S			Y								
638			S			S	S	S				S					Y			S								
637			Y			S	S	S				S	S				Y			S								
638			S			S	S	S				S					Y			S								
637			Y			S	S	S				S	S				Y			S								
638			S			S	S	S				S					Y			S								
637			Y			S	S	S				S	S				Y			S								
641			S			S	S	S				Y	S				S			Y	S							
642			F			Y	Y					S	S				S			S								
643			S			S	S					S					Y			S								
640			Y			Y	S	S				S					Y			S								
644			Y			S	Y	S				S					Y			Y								
640			Y			Y	S	S				S					Y			Y	S							
639			S			Y	S	S				S					Y			Y	S							
639			S			Y	S	S				S					Y			Y								

Continuación

TABLA 17.8.1

Continuación de la tabla anterior

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																															
CDR-VH3																															
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5			99a	99b	99c	100	100a	7	8	9			100d	100e	100f	100g	100h			100i	100j	100k	100l	100m	10	11
5	W	G	G	D	G	-	-	-	-	-	F	Y	Y	A	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	Y	
658	Y	S	Y	Y	Y						Y	S	Y	Y	Y	G	S	A	M												
659	Y	S	Y	Y	Y						Y	S	Y	Y	Y	G	Y	G	F												
660	Y	S	Y	Y	Y						Y	S	Y	Y	Y	G	Y	G	F												
661	Y	S	Y	Y	Y						Y	S	Y	Y	Y	G	S	A	F												
662	Y	S	Y	Y	Y						Y	S	Y	Y	Y	G	S	G	M												
663	Y	S	Y	Y	Y						Y	S	Y	Y	Y	G	S	G	L												
664	Y	S	Y	S	Y						Y	G	Y	Y	Y	G	S	G	L												
665	Y	S	S	Y	Y						Y	S	Y	Y	Y	G	S	G	L												
666	S	S	Y	Y	Y						Y	S	Y	Y	Y	G	S	G	I												
667	R	S	Y	Y	Y						Y	S	Y	Y	Y	S	R	A	M												
668	S	Y	S	S	Y						Y	S	Y	Y	Y	S	Y	G	G	M											
669	Y	R	Y	Y	Y						S	R	Y	Y	G	Y	R	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	R	A	L			
670	R	Y	S	S							M	-	-	-	-																
671	Y	S	H	S							A	F	-	-	-																
672	G	Y	S	Y							H	G	I	-	-																
673	G	S	S	F							R	G	F	-	-																
674	G	S	S	Y	S						W	G	L	-	-																
675	G	S	R	Y	S						H	G	M	-	-																
676	G	A	S	Y							Y	G	M	-	-																

Continuación de la tabla anterior

TABLA 17.8.2

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
CDR-VH1															CDR-VH2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
3	G	F	N	I		K	D	T	Y	I	H	R	I	Y	P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	

TABLA 17.9.1

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																										
CDR-VH3																										
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5				6	7	8	9												10	11	
	95	96	97	98	99	99a	99b	99c	100	100a	100b	100c	100d	100e	100f	100g	100h	100i	100j	100k	100l	100m	101	102		
5	W	G	G	D	G	-	-	-	F	Y	A	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	Y		
687	G	M	S	Y					Y	G	M	-														
688	G		R	Y	N				H	G	L	-														
689	E	Y	Y	Q					Y	G	P	Y	R	S	T	Y	G	L								
690	S	S	W	S	S				R	G	V	S	Y	S	R	T	A	G	G	M						
691	E		Y	Y	S				V	S	G	S	Y	S	Y	S	T	R	G	G	P					
692										F																
693				W						F													V			
5																										
5																										
694																								Y		
694																								Y		
694																								Y		
694																								Y		
694																								Y		
694																								Y		
694																								Y		
694																								Y		
694																								Y		

Continuación de la tabla anterior

TABLA 17.9.2

[illegible]

TABLA 17-10

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																								
CDR-VH3																								
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	99a	99b	99c	6	7	8	9	100d	100e	100f	100g	100h	100i	100j	100k	100l	100m	10	11
5	W	G	G	D	G				F	Y	A	M											D	Y
709									W															M
710									W															L
711									H															L
5																								
712																								W
713									P															H
5																								
5																								
714									P															K
715									P															L
5																								
716									P															K
5																								
5																								
5																								
5																								
5																								
717									M															A
5																								
5																								
718									L															S
718									L															S
5																								
5																								
718									L															S
719									L															T
5																								
720									R															G
721									M															G
721									M															
722									R															L
5																								
723									P															A
5																								
724									P															V

* La VH v VH2 de las CDR no contienen mutaciones, adiciones o deleciones puntuales para las variantes VH3 correspondientes en esta TABLA

*

* La VH y VH2 de las CDR no contienen mutaciones, adiciones o deleciones puntuales para las variantes VH3 correspondientes en esta TABLA.

TABLA 17.11

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																										
CDR-VH3																										
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5				6	7	8	9	100d	100e	100f	100g	100h	100i	100j	100k	100l	100m	101	102		
5	W	G	G	D	G	-	-	-	F	Y	A	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	Y		
5																										
725									P															K		
5																										
726									P															L		
727									L																	
726									P															L		
728				W																						
729										F																
730				W					P															K		
731				W					P															L		
5																										
728				W																						
5																										
5																										
5																										
732																								V		
733									P															K		
726									P															L		

* La VH y VH2 de las CDR no contienen mutaciones, adiciones o deleciones puntuales para las variantes VH3 correspondientes en esta TABLA.

* La VH y VH2 de las CDR no contienen mutaciones, adiciones o deleciones puntuales para las variantes VH3 correspondientes en esta TABLA.

TABLA 17.12

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																										
CDR-VH3																										
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5			99a	99b	99c	6	7	8	9	100d	100e	100f	100g	100h	100i	100j	100k	100l	100m	10	11
5	W	G	G	D	G	-	-	-	-	-	F	Y	A	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	Y	
5																										
725											P														K	
5																										
726											P														L	
727											L															
726											P														L	
728				W																						
729												F														
730				W							P														K	
731				W							P														L	
5																										
728				W																						
5																										
5																										
5																										
732																									V	
733											P														K	
726											P														L	

* La VH y VH2 de las CDR no contienen mutaciones, adiciones o deleciones puntuales para las variantes VH3 correspondientes en esta TABLA.

* La VH y VH2 de las CDR no contienen mutaciones, adiciones o deleciones puntuales para las variantes VH3 correspondientes en esta TABLA.

TABLA 18-1

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																				
CDR-VL2											CDR-VL3									
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5		93a	93b	6	7	8	9	SEQ ID NO:
7	S	A	S	F	L	Y	S	Q	Q	H	Y	T	-	-	-	T	P	P	T	8
7										W	S	S				S		S		740
7										W	S	S				W		S		741
7										W	S	S				W		S		741
7										S		Y				S		S		742
7										Y		Y				S		S		743
7										S		Y				Y		S		744
7										S		Y				Y		S		744
7										S		Y				Y		S		744
7										S		Y				Y		S		744
7										S		Y				Y		S		742
7										S	S	S				S		S		745
7										S		Y				Y		Y		746
7										Y		Y				S		Y		747
7										Y		Y				S		Y		747
7										S		S				S		S		748
7										Y	S	Y				Y		Y		749
7										Y	S	S				S		S		750
7										S		Y				S		S		742

* La VL1 de la CDR no contiene mutaciones, adiciones o deleciones para las variantes VL2/3 correspondientes en esta TABLA.

TABLA 18-2

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																			
SEQ ID NO:	CDR-VL2										CDR-VL3								
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	93a	93b	6	7	8	9	SEQ ID NO:
50	S	A	S	F	L	Y	S	Q	Q	H	Y	T	-	-	T	P	P	T	8
7	S									S	S	Y			Y		S		751
7										S	S	Y			Y		S		751
7										S		Y			S		S		752
7										S		Y			Y		S		753
7										S		Y			S		S		752
7										S		Y			Y		S		753
7												Y			Y		Y		754
7												Y			S		S		755
7										S		Y			Y		Y		756
7										X	X	X			X		X		757
7																			8
7											S	Y			Y		Y		758
7											S	Y			Y		S		759
7											S	Y			Y		Y		758
7										S	S	Y			S		S		760
7											S	Y			Y		Y		757
7											S	Y			Y		S		758
7											S	Y			Y		Y		757
7											S	Y			Y		Y		757

*La VL1 de la CDR no contiene mutaciones, adiciones o deleciones para las variantes VL2/3 correspondientes en esta TABLA.

TABLA 18-3

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																			
CDR-VL2										CDR-VL3									
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	93a	93b	6	7	8	9	SEQ ID NO:
7	S	A	S	F	L	Y	S	Q	Q	H	Y	T			T	P	P	T	8
7											S	Y			Y		Y		761
7											S	Y			Y		Y		761
7											S	Y			Y		Y		761
7											S	Y			Y		Y		761
7											S	Y			Y		S		762
7											S	Y			Y		S		762
7											S	Y			Y		Y		761
7											S	Y			Y		Y		761
7											S	Y			Y		S		763
7										S	S	Y			S		Y		764
7										S	S	Y			Y		S		765
7										S	S	Y			Y		Y		764
7										S	F	S			S		Y		766
7										S	S	S			S		Y		767
7										S	S	S			Y		S		768
7										S	F	S			Y		Y		769
7										S	S	S			S		Y		767
7										S	S	S			S		S		770
7										S	S	S			Y		S		768

*

*La VL1 de la CDR no contiene mutaciones, adiciones o deleciones para las variantes VL2/3 correspondientes en esta TABLA.

TABLA 18-4

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																			
SEQ ID NO:	CDR-VL2										CDR-VL3								
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	93a	93b	6	7	8	9	SEQ ID NO:
7	S	A	S	F	L	Y	S	Q	Q	H	Y	T	-	-	T	P	P	T	8
7										S		S			S		Y		771
7										S		S			S		S		772
7										S		S			S		S		772
7										S	F	S			S		S		773
7										S	S	S			S		Y		774
7										S		S			S		Y		771
7										S	S	S			S		Y		774
7										S		S			S		S		772
7										S	S	S			Y		Y		775
7										S		S			Y		S		776
7										S	S	S			S		Y		777
7										S	S	S			Y		Y		775
7										S	S	S			Y		S		778
7										S		S			S		S		772
7										S	S	S			S		Y		777
7										S	S	S			Y		S		778
7										S	S	Y			Y		S		779
7										S	S	F			S		Y		780
7										S	S	S			Y		Y		775

*

*La VL1 de la CDR no contiene mutaciones, adiciones o deleciones para las variantes VL2/3 correspondientes en esta TABLA.

TABLA 18-5

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																			
SEQ ID NO:	CDR-VL2										CDR-VL3								
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	93a	93b	6	7	8	9	SEQ ID NO:
7	S	A	S	F	L	Y	S	Q	Q	H	Y	T			T	P	P	T	8
7										S	S	S			Y		S		781
7										S	S	S			S		Y		782
7										S		S			S		Y		783
7										S		S			S		S		784
7										S		S			S		S		784
7										S	S	S			Y		Y		785
7										S	F	S			S		Y		786
7										S		S			Y		S		787
7										S		S			S		Y		783
7												S			S		Y		788
7										S	S	S			Y		S		789
7												S			S		S		790
7										S	S	Y			Y		S		791
7										S	S	F			Y		S		792
7										S	S	Y			S		Y		793
7										S	S	S			Y		S		789
7										S	S	S			S		S		794
7												Y			Y		Y		795
7										S	S	Y			S		Y		793

*

*La VL1 de la CDR no contiene mutaciones, adiciones o deleciones para las variantes VL2/3 correspondientes en esta TABLA.

TABLA 18-6

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																			
CDR-VL2										CDR-VL3									
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	8	9	SEQ ID NO:	8	9
7	S	A	S	F	L	Y	S	Q	Q	H	Y	T	-	T	P	T	796	P	T
7										S	S	Y		S	Y		796	Y	
7										S	S	Y		S	Y		796	Y	
7												S		S	Y		797	Y	
7												S		Y	S		798	S	
7										S	S	Y		Y	S		799	S	
7										S	S	Y		S	Y		796	Y	
7										S	S	Y		S	Y		796	Y	
7										S	S	Y		S	Y		796	Y	
7										S	S	Y		S	Y		796	Y	
7										S	S	Y		S	Y		799	S	
7										S	S	S		S	Y		800	Y	
7										S	S	Y		S	Y		796	Y	
7										S	S	Y		S	Y		796	Y	
7										S	S	S		S	Y		800	Y	
7												S		S	Y		797	Y	
7										S	S	S		S	Y		800	Y	
7										S	S	Y		Y	Y		801	Y	
7										S		Y		Y	Y		802	Y	
7												Y		S	S		803	S	

*

*La VL1 de la CDR no contiene mutaciones, adiciones o deleciones para las variantes VL2/3 correspondientes en esta TABLA.

TABLA 18-7

[illegible]

TABLA 18-8.1

[illegible]

TABLA 18-8.2

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																			
CDR-VL1																			
SEQ ID NO:	1	2	3	4															
	24	25	26	27	27a	27b	27c	27d	27e	28	29	30	30a	30b	30c	30d	31	32	33
6	R	A	S	Q	-	-	-	-	-	D	V	N	-	-	-	-	T	A	V
6																			
815																			Y
816																			W
816																			W
815																			Y
815																			Y
815																			Y
6																			
815																			Y
817																			F
818												S							
818												S							
818												S							
818												S							
818												S							
818												S							
818												S							
818												S							
818												S							
818												S							
818												S							

Continuación

TABLA 18-9.1

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																		
CDR-VL2										CDR-VL3								
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	8	9	SEQ ID NO:	
7	S	A	S	F	L	Y	S	Q	Q	H	Y	T	-	T	P	T	8	
7																	8	
819	R																8	
819	R																8	
819	R																8	
819	R																8	
819	R																8	
819	R																8	
7																	8	
819	R																8	
819	R																8	
7																	8	
7										F	W						820	
7										F	W						820	
7										F	W						820	
7										F	W						820	
7										Y	W						821	
7										F	W						820	
7											W						822	
7										F	F						823	
7										F	G						824	

Continuación de la tabla anterior

TABLA 18-9.2

[illegible]

TABLA 18-10.1

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																																
CDR-VL2													CDR-VL3																			
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	8	9	SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	8	9						
7	S	A	S	F	L	Y	S	Q	Q	H	Y	T	-	-	T	P	8	7	8	9	91	92	93	93a	93b	94	95	96	97	T		
7										F	G						830															
7										I	W						831															
7										F	W						832															
826				V						Y							833															
7										Y							833															
7																	8															
7										Y							833															
826				V						F							834															
827				W						F							834															
7										Y							833															
7										F							834															
827				W						Y							833															
7										F							834															
827				W						Y							833															
7										F							834															
827				W						Y							833															
7										F							8															
828				L						T							835															
827				W						W							836															
829				W		W											8															

Continuación de la tabla anterior

Continuación de la tabla anterior

TABLA 18-10.2

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																								
CDR-VL2												CDR-VL3												
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
7	S	A	S	F	L	Y	S	Q	Q	H	Y	T	-	-	T	P	P	T						
837				W		W																		
837				W		W																		
838				T		W																		
839						W																		
840				H		W																		
841				V		W																		
842				V		L																		
843				R		W																		
844				Q		F																		
845				W		L																		
846				T																				
837				W		W																		
837				W		W																		
837				W		W																		
837				W		W																		
839						W																		
840				H		W																		
837				W		W																		
847				W		V																		

* La VL1 de la CDR no contiene mutaciones, adiciones o deleciones para las variantes VL2/3 correspondientes en esta TABLA.

TABLA 18-11

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																							
CDR-VL2												CDR-VL3											
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
SEQ ID NO:	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
7	S	A	S	F	L	Y	S	Q	Q	H	Y	T	-	-	T	P	P	T					
848				K		W																	
849				A		W																	
850				R		V																	
851				K		S																	
852				V		W																	
853				W		W																	
7																							
837				W		W																	
837				W		W																	
837				W		W																	
837				W		W																	
848				K		W																	
837				W		W																	
853				R		A																	
853				R		A																	
854				L		P																	
855				M		G																	

* La VL1 de la CDR no contiene mutaciones, adiciones o deleciones para las variantes VL2/3 correspondientes en esta TABLA.

TABLA 18-12

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																							
CDR-VLI																							
SEQ ID NO:	1	2	3	4				27a	27b	27c	27d	27e	5	6	7	30a	30b	30c	30d	8	9	10	11
6	R	A	S	Q	-	-	-	-	-	-	-	-	D	V	N	-	-	-	-	T	A	V	A
856					S									Q		S					S	G	
857				S									Q		S					G	G		
858				R									Q										
859				A									Q		S					A	G		
860													G		S					S	G		
861													G		S					S			
862													R							S			
863													G		S					S			
864				N									P		S					Q			
865				S									S		K					A	S		
866				F																A	C		
6																							
6																							
6																							
6																							
6																							
6																							
867															S								
6																							
6																							
6																							
6																							
6																							

Continuación

TABLA 18-13.1

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2																									
CDR-VL2													CDR-VL3												
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
7	S	A	S	F	L	Y	S	Q	Q	H	Y	T	-	-	T	P	P	T							
7											W														
7											W														
7										F	F														
7										Y	W														
7											W														
7											W														
7											F														
7											F														
7											W														
7										L	P														
7											Q														
7																									
7																									
7																									
837				W		W																			
837				W		W																			
7																									
7										F															
7																									
7																									
837				W		W																			
837				W		W																			

Continuación de la tabla anterior

TABLA 18-13.2

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2 BIESPECÍFICAS																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
CDR-VL1*													CDR-VL2													CDR-VL3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7					8	9	10	11	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	

TABLA 19-1

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2 BIESPECÍFICAS																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
CDR-VLI*												CDR-VL2										CDR-VL3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7					8	9	10	11	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	30a	30b	30c	30d																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				

TABLA 19-2

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2 BIESPECÍFICAS																																												
SEQ ID NO:	CDR-VL1*											CDR-VL2											CDR-VL3																					
	1	2	3	4	5	6	7					8	9	10	11	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20									
24	24	25	26	27	28	29	30	30a	30b	30c	30d	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60			
6, 7 y 8	R	A	S	Q	D	V	N	-	-	-	-	T	A	V	A	S	A	S	F	L	Y	S	Q	H	Y	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
925, 943 y 8						I	G	S				G	S			W	G		Y																									
926, 943 y 8						I	I	G				G	S			W	G		Y																									
927, 943 y 8						I	K	A				G	S			W	G		Y																									
928, 944 y 8						I	K	F				G	S			W	G		S																									
929, 945 y 8						I	K	L				G	S			W	G		L																									
930, 946 y 8						I	K	L				G	S			W	G		M																									
931, 947 y 8						I	K	S				G	S			W	G		T																									
932, 943 y 8						I	K	V				G	S			W	G		Y																									
933, 947 y 8						I	K	W				G	S			W	G		T																									
934, 943 y 8						I	L	K				G	S			W	G		Y																									
935, 948 y 8						I	L	S				G	S			W	G		W																									
936, 949 y 8						I	Q	R				G	S			W	G		C																									
937, 943 y 8						I	Q	S				G	S			W	G		Y																									
938, 943 y 8						I	Q	T				G	S			W	G		Y																									
939, 944 y 8						I	R	E				G	S			W	G		S																									
940, 943 y 8						I	R	F				G	S			W	G		Y																									
941, 943 y 8						I	R	G				G	S			W	G		Y																									
942, 943 y 8						I	R	L				G	S			W	G		Y																									

TABLA 19-3

MUTACIONES EN LA CADENA LIGERA EN FAGOTECAS DE UNIÓN A HER2 BIESPECÍFICAS																																													
CDR-VL1*											CDR-VL2											CDR-VL3																							
SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7				8	9	10	11	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5		6	7	8	9														
24	25	26	27	28	29	30	30a	30b	30c	30d		31	32	33	34	50	51	52	53	54	55	56	89	90	91	92	93	93a	93b	94	95	96	97												
6,7 y 8	R	A	S	Q	D	V	N				T	A	V	A	S	A	S	F	I	Y	S	Q	Q	H	Y	I																			
950, 963 y 8						I	R	M			G	S			W	G	S	S																											
951, 964 y 8						I	R	R			G	S			W	G	Y	Y																											
951, 965 y 8						I	R	R			G	S			W	G	A	A																											
952, 964 y 8						I	R	S			G	S			W	G	Y	Y																											
952, 966 y 8						I	R	S			G	S			W	G	T	T																											
952, 967 y 8						I	R	S			G	S			W	G	N	N																											
952, 968 y 8						I	R	S			G	S			W	G	E	E																											
952, 963 y 8						I	R	S			G	S			W	G	S	S																											
953, 964 y 8						I	R	V			G	S			W	G	Y	Y																											
954, 964 y 8						I	S	S			G	S			W	G	Y	Y																											
955, 969 y 8						I	T	M			G	S			W	G	L	L																											
956, 964 y 8						I	Y	M			G	S			W	G	Y	Y																											
957, 964 y 8						I	A	T			G	S	L		W	G	Y	Y																											
958, 964 y 8						I	K	S			G	S	L		W	G	Y	Y																											
959, 970 y 972						I	R	G			G	S			G	G	Y	Y						Y																					
960, 964 y 8					G	I	R	T			G	S			W	G	Y	Y																											
961, 964 y 8					N	I	A	M			G	S			W	G	Y	Y																											
962, 971 y 8					N	I	R	S			G	S			W	G	V	V																											

TABLA 19-4

[illegible]

TABLA 20-1.1

MUTACIONES CONOCIDAS EN LA CADENA PESADA															
CDR-VH3															
SEQ ID NO:	95	96	97	98	99	99a	99b	99c	100	100a	100b	100c	100d	101	102
5	W	G	G	D	G	-	-	-	F	Y	A	M	-	D	Y
1003															V
5															
5															
5															
5															
5															
5															
5															
5															
5															
5															
5															
1004	A														
1005	A			A											
1006					A										
1007									A						
1008										A					
1009										F					

Continuación de la tabla anterior

TABLA 20-1.2

TABLA 20-2.1

MUTACIONES CONOCIDAS EN LA CADENA PESADA															
CDR-VH3															
SEQ ID NO:	95	96	97	98	99	99a	99b	99c	100	100a	100b	100c	100d	101	102
5	W	G	G	D	G	-	-	-	F	Y	A	M	-	D	Y
1049	F		Y	Y	V				S	D	Y	A	M	A	
1049	F		Y	Y	V				S	D	Y	A	M	A	
1050	S	Y	-	-	-				-		G				
1050	S	Y	-	-	-				-		G				
1051	T	S	W	S	K				P						
1052			W	E	T				D	G					
1053	S	R	A	G	Y				T						
1054			A	K					T	W					
1055			W	T	T				N	G					
1056		W	Y	S	W				N	W					
1057			W	E	A				N	W					
1058			S	G	Y				T	W					
1059			A	G					T	W					
1060	A	A	A	W	A				S						
1061	A	L	T	Y	Y				D		E	F	-	A	
1062	S	T	Y	Y				G	D	W	Y	F		N	V
1063	E		H	T	-				A	A	P	F			
1064	Y	P	H	Y	Y	G	S	S	H	W	Y	F			V
1065	N	L		P	-				S	F	Y	F			
1066	D	R	V	T	-				-	G		F			I

Continuación de la tabla anterior

TABLA 20-2.2

MUTACIONES CONOCIDAS EN LA CADENA LIGERA																				
CDR-VL1																				
SEQ ID NO:	24	25	26	27	27a	27b	27c	27d	27e	28	29	30	30a	30b	30c	30d	31	32	33	34
6	R	A	S	Q	-	-	-	-	-	D	V	N	-	-	-	-	T	A	V	A
6																				
1067										N										
1068												A								
1069																A				
6																				
6																				
6																				
6																				
6																				
6																				
6																				
6																				
1070										N		W					D	W		
1071										I	P	R	S	I		S	G	Y		
1072										I	G	L					G	S		
1073										I	R	S					G	S		
1074										I	W	N	R				R	A	L	
1075										N		G					R	P		
1076										N		S					K	H		
1077										N	I	R	N	G			G	G	L	
1078										S		D	I	F	G	V	G	F	L	H
1079										S		D	I	F	G	V	G	F	L	H
1080		S			S	L	V	H	S	Q	G							Y	L	R
1081					S	L	V	H	S	Q	G							Y	L	R
1082										S	I	G						N	I	H
1083				S						S		-					S	Y	I	H
1084	K									N	I	D					K	Y	L	N
1085	S										I	S					N	Y	L	N
1086	K											S					I	G		
1087	Q										I	S					N	Y	L	N

Continuación

TABLA 21.1

MUTACIONES CONOCIDAS EN LA CADENA LIGERA																				
CDR-VL2										CDR-VL3										
SEQ ID NO:	50	51	52	53	54	55	56	89	90	91	92	93	93a	93b	94	95	96	97	SEQ ID NO:	
7	S	A	S	F	L	Y	S	Q	Q	H	Y	T			T	P	P	T	8	
1088						E													8	
7																			8	
7																			8	
7																			8	
1089	A																		8	
1090			A																8	
1091				N															8	
7									A										1110	
7									F										1111	
7										A									1112	
7											F								1113	
7												A							1114	
7																			1115	
1092	P			S					G	W	Y	I			A				1116	
1093	W	G		Y															8	
1094	W			Y															8	
1095	W	G		Y															8	
1096	E	G								G	G	S	Y	S	S				1117	
1097	G	G								Y	G	S	F	G					1118	
1098		G		Y					S			S			G				1119	
1099				F															8	
1100	R			N		E				T	N	E			D		Y		1120	
1101	R			N		E				T	N	E			D		Y		1121	
1102	K	V		N	R	F		S		S	T	H			V		W		1122	
1103	K	V		N	R	F				S	T	H			V		W		1123	
1104	Y			E	S	I				N	N	N			W		T		1124	
1105	A	T		N		A				W	T	S			N				1125	
1106	N	T	N	N		Q	T	L			I	S			R		R		1126	
1107	F	T		S		H				Y	S				V		W		1127	
1108		A		Y	R		T			Y		I			Y		Y		1128	
1109	D	A		N		E	T		H	F	D	H			L		L		1129	

Continuación de la tabla anterior

TABLA 21.2

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA INCLUYENDO LA REGIÓN MARCO CONSERVADA																											
SEQ ID NO.	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	82 a	82 b	82 c	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94
1130	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	S	R
1131	R																										
1132														T													
1133																					C						
1134	R		N					L																			
1135																										A	
1136																						T					
1137	R		D					L																		A	
1138	A		D					L																		A	
1139	A		T					L																		S	
1140	R		D					L																		A	
1141																										A	K
1142																										A	R
1143																										T	S
1144																										G	L
1145																										G	V
1146																										R	T
1147																										S	T

TABLA 22-1

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA INCLUYENDO LA REGIÓN MARCO CONSERVADA																											
SEQ ID NO:	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	82 _a	82 _b	82 _c	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94
1130	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	S	R
1148																										T	S
1149																										G	P
1150																										S	T
1151																										V	T
1152																										G	T
1153																										L	S
1154																										S	A
1155																										M	K
1156																										T	S
1157																										G	S
1158																										I	R
1159																										R	S
1160																										G	G
1161																										G	F
1162																								Y		R	T
1163																								Y		S	M
1164																								S		G	A

TABLA 22-2

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA INCLUYENDO LA REGIÓN MARCO CONSERVADA																															
SEQ ID NO:	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	82	82	82	82	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94		
	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	Y	C	S	R		
1130																															
1165																									Y	Y	C	S	R		
1166																									F				T		
1167																									N				T		
1168																									Y	Y		G	M		
1169																									Y			G	T		
1170																									Y			R	P		
1171																									Y	Y		R	T		
1172																									Y			T	T		
1173																									Y			R	M		
1174																									R			I	T		
1175																									Y	Y		G	S		
1176																									V			R	A		
1177																									Y			G	M		
1178																									H			V	T		
1179																									Y			T	R		
1180																									Y			Q	T		
1181																									Y			K	T		

TABLA 22-3

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA INCLUYENDO LA REGIÓN MARCO CONSERVADA																										
SEQ ID NO:	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82
	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	S
1180	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	S
1182																							Y	Y		R
1183																							Y	Y		S
1184																							Y	Y		V
1185																							R	R		G
1186																							K	K		R
1187																							Y	Y		K
1188																							Y	Y		R
1189																							Y	Y		R
1190																							F	F		S
1191																							Y	Y		G
1192																							Y	Y		S
1193																							S	S		R
1194																							H	H		I
1195																							Y	Y		R
1196																							S	S		R
1197																							F	F		R
1198																							Y	Y		T

TABLA 22-4

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA INCLUYENDO LA REGIÓN MARCO CONSERVADA																											
SEQ ID NO:	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	82 a	82 b	82 c	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94
1130	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	S	R
1199																							Y	Y		S	I
1200																							Y	Y		A	T
1201																							Y	Y		V	T
1202																							Y	Y		R	V
1203																							Y	Y		K	T
1204																							Y	Y		G	R
1205																							F	F		R	A
1206																							Y	Y		K	M
1207																							S	S		K	T
1208																							S	S		R	S
1209																							H	H		R	I
1210																							Q	Q		S	T
1211			N	T	Q		M																				
1212					S							V	S	R		T	S										
1213	R	D	N					L																			
1214																P											
1215	V		R		S	R	I	V		M	E	L	R			T	F										A

TABLA 22-5

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA INCLUYENDO LA REGIÓN MARCO CONSERVADA																											
SEQ ID NO:	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	82 a	82 b	82 c	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94
1130	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	Y	Y	Y	C	S	R
1216	V		R					L																		A	
1217	V																										
1218			R																								
1219	V		R																								
1220	V		R																								
1221	V		R																								
1222	V		R					V																			
1223	V		R																								
1224	V		R																								

TABLA 22-6

SEQ ID NO.	MUTACIONES EN LA CADENA PESADA INCLUYENDO LA REGIÓN MARCO CONSERVADA																				Continuación
	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	
1225	I	C	R	A	S	Q	D	V	N	T	A	V	A	W	Y	Q	Q	K	P	G	A
1226	N		K																		
1225																					
1227						S	Q		S	S	G										
1228						R	Q		N	T	A										
1229						A	Q		S	A	G										
1230						Q	G		S	S	G										
1231						Q	G		S	S	A										
1232						Q	R		N	S	A										
1233						Q	G		S	S	A										
1234						N	P		S	Q	A										
1235						S	Q		S	K	A										
1236						F			N	A	C										
1225																					
1237							S		S	S											
1225																					
1225																					
1238										S	Y	L	A								
1239							N		D	K	Y										
1225																					

TABLA 23-1.1

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA INCLUYENDO LA REGIÓN MARCO CONSERVADA																							
SEQ ID NO:	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66
1240	P	K	L	L	I	Y	S	A	S	T	L	Y	S	G	V	P	S	R	F	S	G	S	R
1240																							
1241																							G
1242																							R
1243																							R
1244																							R
1245																							A
1246																							N
1247																							R
1248																							M
1249																							T
1250																							S
1251																							V
1252																							G
1253										S													G
1254												E											G
1255												E											R
1256							A			S													G
1240																							
1257							N	T	N	N		Q	T										

Continuación de la tabla anterior

Continuación de la tabla anterior

TABLA 23-1.2

		MUTACIONES EN LA CADENA PESADA INCLUYENDO LA REGIÓN MARCO CONSERVADA																							
SEQ	ID	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43		
NO:		T	C	R	A	S	Q	D	V	N	T	A	V	A	W	Y	Q	Q	K	P	G	K	A		
1258								N		D	K	Y													
1259																			L			E	S		
1260																							C		
1261										S															
1261										S															
1261										S															
1261										S															
1261										S															
1225																									
1225																									
1225																									
1225																									
1225																									
1225																									
1225																									
1225																									
1225																									

TABLA 23-2.1

		MUTACIONES EN LA CADENA PESADA INCLUYENDO LA REGIÓN MARCO CONSERVADA																						
SEQ ID NO:	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	
1240	P	K	L	L	I	Y	S	A	S	F	L	Y	S	G	V	P	S	R	F	S	G	S	R	
1262							N	T	N	N		Q	T											
1240																								
1240																								
1240																								
1240																								
1240																								
1240																								
1240																								
1240																								
1240																								
1263						W				V														
1264						W				F														
1265						L				F														
1266						F				F														
1267						W				V														
1268						S				W														
1269						K				F														
1270						Y				F														

Continuación de la tabla anterior

Continuación de la tabla anterior

TABLA 23-2.2

TABLA 23-3.1

MUTACIONES EN LA CADENA PESADA INCLUYENDO LA REGIÓN MARCO CONSERVADA																							
SEQ ID NO:	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66
1240	P	K	L	L	I	Y	S	A	S	F	L	Y	S	G	V	P	S	R	F	S	G	S	R
1271						V				W													
1272						V				F													
1273						F				W													
1274						L				V													
1275						L				L													
1276						W				W													
1277						D				W		W											
1278						V				T		W											
1279						Y				F		W											
1280						F				H		W											
1281						V				V		W											
1282						A				V		L											
1283						W				R		W											
1284						W				Q		F											
1285						V				W		L											
1286						W				T		Y											
1287						D				W		W											
1288						Y				F		W											

Continuación de la tabla anterior

Continuación de la tabla anterior

TABLA 23-3.2

		MUTACIONES EN LA CADENA PESADA INCLUYENDO LA REGIÓN MARCO CONSERVADA																							
SEQ ID NO:	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43			
1225	T	C	R	A	S	Q	D	V	N	T	A	V	A	W	Y	Q	Q	K	P	G	K	A			
1225																									
1225																									
1225																									
1225																									
1225																									
1225																									
1225																									
1225																									
1289									N																
1289									N																
1289									N																
1289									N																
1289									N																
1290			K																		H	S			
1225																									
1291			K						S	I	G							R			Q	S			
1292			K						S	I	G							R							

Continuación

Continuación

TABLA 23-4.1

		MUTACIONES EN LA CADENA PESADA INCLUYENDO LA REGIÓN MARCO CONSERVADA																					
SEQ ID NO:	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66
1240	P	K	L	L	I	Y	S	A	S	F	L	Y	S	G	V	P	S	R	F	S	G	S	R
1293						F				M		W											
1294						E				W		W											
1295						R				W		V											
1296						T				K		W											
1297						R				A		W											
1298						T				R		V											
1299						V				K		S											
1300						S				V		W											
1301						Y				W		W											
1302						F				W		W											
1303						V				A		H											
1304						W				P		H											
1305						L				G		H											
1306											R	E	T			D				T		N	
1307							W			G													
1308										Y	R		T			D				T			G
1309										Y	R		T										G

Continuación de la tabla anterior

TABLA 23-4.2

SEQ ID NO:		LIVL																	SEQ ID NO:		
		CDR-L1											CDR-L3								
		R	A	S	Q	D	V	N	T	A	V	A	Q	H	Y	T	T	P	P	T	
6		24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	89	90	91	92	93	94	95	96	97
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1310						P															8
1311						M															8
1312						R															8
6			6													N					1313
6																Y					1314

TABLA 24-1

LIVH																														
SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	CDR-H2																				CDR-H3								SEQ ID NO:
		R	I	Y	P	T	N	G	Y	T	R	Y	A	D	S	V	K	G	W	G	G	D	G	F	Y	A	M	D	Y	
4		50	51	52	52a	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	95	96	97	98	99	100	100a	100b	100c	101	102	5
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
1315							T																							5
1316							K																							5
1317							P																							5
1318							M																							5
1319									I																					5
1320											T																			5
1321										K																				5
1322										I																				5
4																						T								1323
4																						Y								1324
4																						M								1325
4																						K								1326

TABLA 24-2

4D5 (Trastuzumab) VH (SEQ ID NO:1)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K
4D5 (Trastuzumab) VL (SEQ ID NO:2)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	D	V	N
4D5 (Trastuzumab) VH (SEQ ID NO:1)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K
4D5 (Trastuzumab) VL (SEQ ID NO:2)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	D	V	N
4D5 (Trastuzumab) VH (SEQ ID NO:1)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K
4D5 (Trastuzumab) VL (SEQ ID NO:2)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	D	V	N
4D5 (Trastuzumab) VH (SEQ ID NO:1)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K
4D5 (Trastuzumab) VL (SEQ ID NO:2)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	D	V	N
4D5 (Trastuzumab) VH (SEQ ID NO:1)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K
4D5 (Trastuzumab) VL (SEQ ID NO:2)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	D	V	N
4D5 (Trastuzumab) VH (SEQ ID NO:1)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K
4D5 (Trastuzumab) VL (SEQ ID NO:2)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	D	V	N
4D5 (Trastuzumab) VH (SEQ ID NO:1)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K
4D5 (Trastuzumab) VL (SEQ ID NO:2)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	D	V	N
4D5 (Trastuzumab) VH (SEQ ID NO:1)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K
4D5 (Trastuzumab) VL (SEQ ID NO:2)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	D	V	N
4D5 (Trastuzumab) VH (SEQ ID NO:1)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K
4D5 (Trastuzumab) VL (SEQ ID NO:2)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	D	V	N
4D5 (Trastuzumab) VH (SEQ ID NO:1)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K
4D5 (Trastuzumab) VL (SEQ ID NO:2)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	D	V	N
4D5 (Trastuzumab) VH (SEQ ID NO:1)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K
4D5 (Trastuzumab) VL (SEQ ID NO:2)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	D	V	N
4D5 (Trastuzumab) VH (SEQ ID NO:1)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K
4D5 (Trastuzumab) VL (SEQ ID NO:2)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	D	V	N
4D5 (Trastuzumab) VH (SEQ ID NO:1)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K
4D5 (Trastuzumab) VL (SEQ ID NO:2)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	D	V	N
4D5 (Trastuzumab) VH (SEQ ID NO:1)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K
4D5 (Trastuzumab) VL (SEQ ID NO:2)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	D	V	N
4D5 (Trastuzumab) VH (SEQ ID NO:1)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K
4D5 (Trastuzumab) VL (SEQ ID NO:2)																													
FR1																								CDR1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
D	I																												

CADENA DE ANTICUERPO	N.º CDR	SECUENCIA	SEQ ID NO.
Pesada	1	GFNIKDTYIH	3
Pesada	2	RIYPTNGYTRYADSVKG	4
Pesada	3	WGGDGFYAMDY	5
Ligera	1	RASQDVNTIAVA	6
Ligera	2	SASFLYS	7
Ligera	3	QQHYTTPPT	8

FIGURA 1B

CADENA DE ANTICUERPO	N.º CDR	SECUENCIA	SEQ ID NO.
Pesada	1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS	77
Pesada	2	WVRQAPGKGLEWVA	78
Pesada	3	RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR	79
Pesada	4	WGQGILVTVSS	80
Ligera	1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	81
Ligera	2	WYQQKPGKAPKLLIY	82
Ligera	3	GVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	83
Ligera	4	FGQGTKLEIK	84

FIGURA 1C

SEQ ID NO:	RESTO DE TIPO SILVETRE	SUSTITUCIÓN	N.º KABAT/ POSICIÓN EN LA REGIÓN	ACTIVIDAD CON RESPECTO A TRASTUZUMAB DE TIPO SILVESTRE
CDR-H1				
176	G	C	26/1	82
177	N	G	28/3	88
178	K	R	30/5	96
179	K	V	30/5	80
180	D	H	31/6	123
182	D	T	31/6	108
181	D	Q	31/6	100
88	D	V	31/6	94
86	D	L	31/6	95
87	D	R	31/6	108
183	T	V	32/7	90
89	T	K	32/7	94
90	T	R	32/7	90
91	I	D	34/9	108
CDR-H2				
184	Y	K	52/3	116
185	Y	Q	52/3	86
93	T	R	53/5	125
92	T	L	53/5	86
186	T	G	57/9	92
187	T	V	57/9	87
188	A	K	60/12	86
189	D	S	61/13	94
190	D	E	61/13	96
191	S	E	62/14	80
192	S	G	62/14	84
193	S	A	32/14	84
194	V	A	63/15	91
195	K	A	64/16	97
196	G	V	65/17	89
197	G	E	65/17	105
198	G	I	65/17	98
94	K	R	64/16	104
95	K	S	64/16	119
FR-H3				
246	A	C	78/13	87
247	A	W	78/13	96
248	A	Q	78/13	79
249	S	V	82b/19	84
250	S	L	82b/19	87
251	L	V	82c/20	89
252	L	A	82c/20	96
253	L	E	82c/20	79
254	L	G	82c/20	82
255	R	V	83/21	80
256	R	L	83/21	97
257	R	G	83/21	91
258	R	K	83/21	88
Continuación				

FIGURA 2A-1

SEQ ID NO:	RESTO DE TIPO SILVETRE	SUSTITUCIÓN	N.º KABAT/ POSICIÓN EN LA REGIÓN	ACTIVIDAD CON RESPECTO A TRASTUZUMAB DE TIPO SILVESTRE
Continuación de la tabla anterior				
259	A	M	84/22	88
260	A	W	84/22	100
261	A	K	84/22	97
262	A	G	84/22	91
263	A	Q	84/22	88
264	A	R	84/22	99
265	E	L	85/23	101
266	E	G	85/23	100
267	E	A	85/23	104
268	E	S	85/23	94
269	E	N	85/23	87
270	E	H	85/23	99
271	D	S	86/24	95
272	D	G	86/24	88
273	T	W	87/25	92
274	T	E	87/25	92
275	T	L	87/25	94
276	T	F	87/25	88
277	T	H	87/25	93
278	T	D	87/25	90
279	A	G	88/26	91
280	A	R	88/26	84
281	A	K	88/26	84
282	A	V	88/26	99
238	A	W	88/26	101
237	A	Q	88/26	107
239	A	E	88/26	110
240	V	R	89/27	107
241	V	Y	89/27	115
283	V	K	89/27	89
284	V	S	89/27	84
285	V	W	89/27	91
286	V	G	89/27	86
287	Y	V	90/28	97
288	Y	L	90/28	93
289	Y	I	90/28	85
290	Y	L	91/29	87
291	Y	W	91/29	83
292	C	G	92/30	84
242	S	N	93/31	93
243	S	P	93/31	80
245	S	D	93/31	117
244	S	Y	93/31	71
CDR-H3				
199	D	V	98/4	121
200	D	M	98/4	114
728	D	W	98/4	125
201	D	L	101/10	116
202	D	R	102/11	104

FIGURA 2A-2

SEQ ID NO:	RESTO DE TIPO SILVETRE	SUSTITUCIÓN	N.º KABAT/ POSICIÓN EN LA REGIÓN	ACTIVIDAD CON RESPECTO A TRASTUZUMAB DE TIPO SILVESTRE
FR-L1				
293	T	G	22/22	135
294	T	S	22/22	128
295	C	A	23/23	112
296	C	N	23/23	75
CDR-L1				
203	R	H	24/1	123
204	R	E	24/1	108
205	R	C	24/1	121
206	R	V	24/1	110
207	A	C	25/2	113
208	A	G	25/2	126
209	A	P	25/2	110
97	Q	V	27/4	117
96	Q	L	27/4	95
98	Q	I	27/4	108
99	Q	Y	27/4	94
103	D	W	28/5	83
102	D	M	28/5	98
101	D	A	28/5	130
100	D	L	28/5	103
210	V	A	29/6	121
211	V	S	29/6	130
105	A	G	34/11	116
162	A	N	34/11	72
108	A	E	34/11	103
107	A	S	34/11	103
106	A	D	34/11	143
104	A	V	34/11	108
FR-L2				
297	W	H	35/1	103
298	W	F	35/1	109
Continuación				

FIGURA 2B-1

SEQ ID NO:	RESTO DE TIPO SILVETRE	SUSTITUCIÓN	N.º KABAT/ POSICIÓN EN LA REGIÓN	ACTIVIDAD CON RESPECTO A TRASTUZUMAB DE TIPO SILVESTRE
CDR-L2				
212	A	S	51/2	143
213	S	W	52/3	128
214	S	M	52/3	126
215	S	Q	52/3	118
216	S	H	52/3	129
217	S	G	52/3	136
218	S	R	52/3	142
219	L	I	54/5	125
220	L	G	54/5	135
221	L	V	54/5	152
222	S	A	56/7	135
223	S	P	56/7	136
224	S	G	56/7	128
225	S	H	56/7	128
226	S	Y	56/7	142
227	S	F	56/7	136
228	S	N	56/7	132
229	S	M	56/7	110
FR-L3				
299	R	K	66/10	110
CDR-L3				
230	Y	M	92/4	112
231	T	L	93/5	120
232	T	M	93/5	130
233	T	G	93/5	105
234	T	V	93/5	139
235	P	G	96/8	130
236	T	D	97/9	109

FIGURA 2B-2

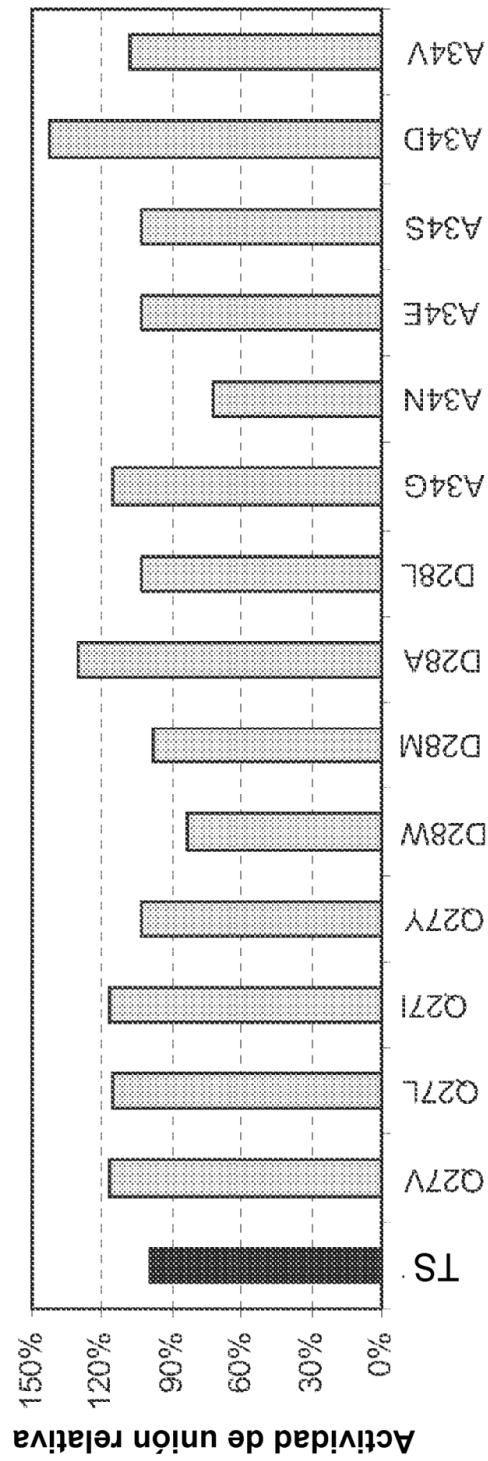


FIGURA 2C

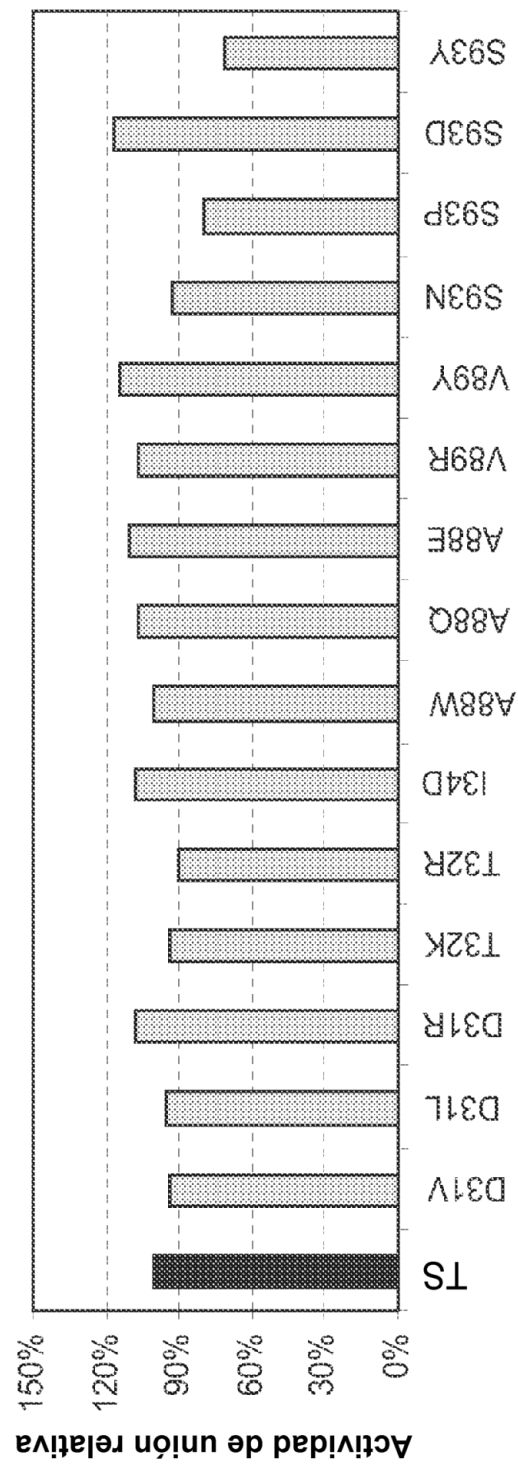
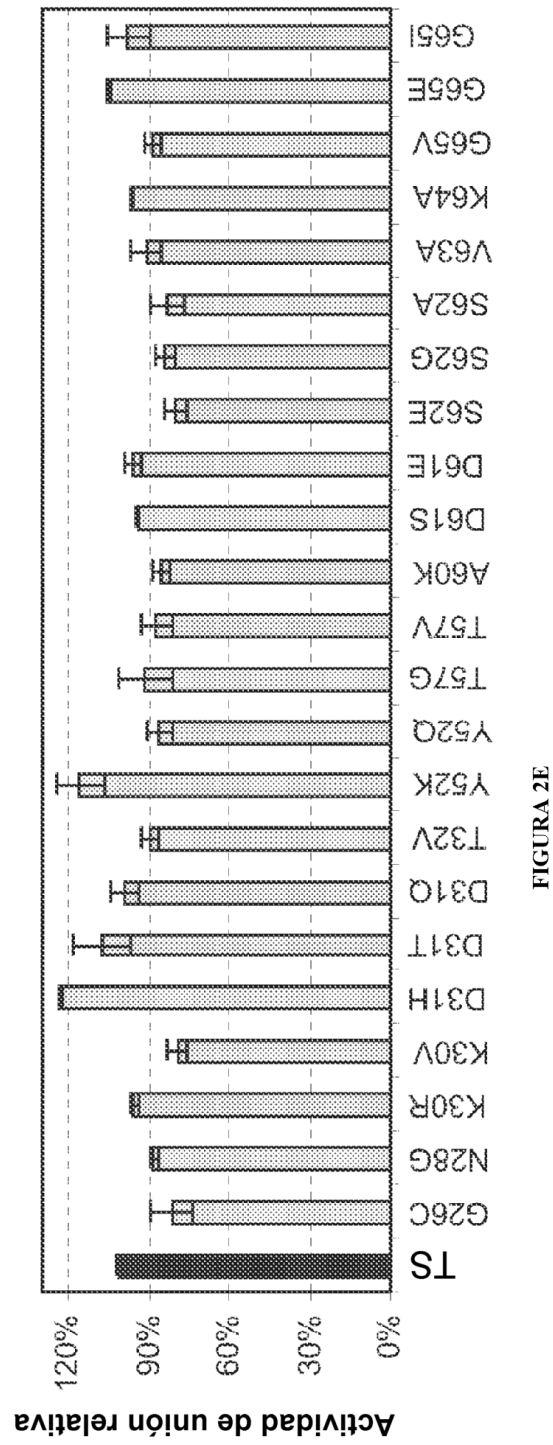


FIGURA 2D



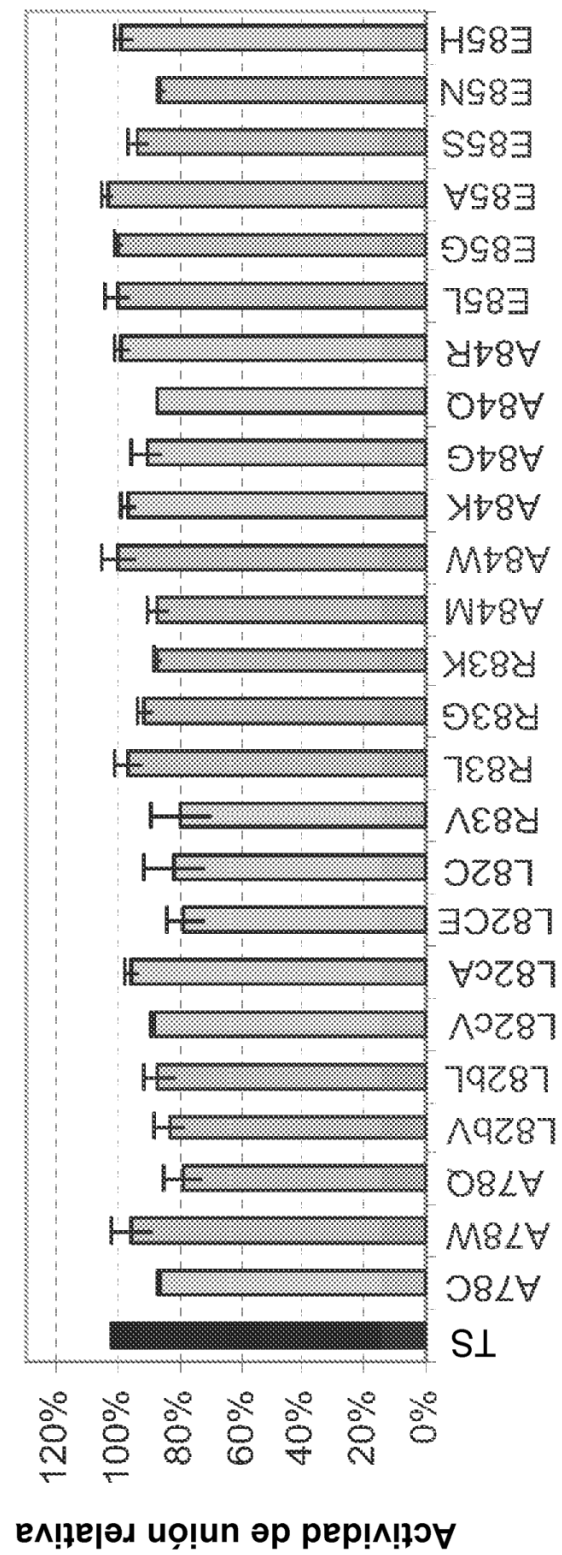


FIGURA 2F

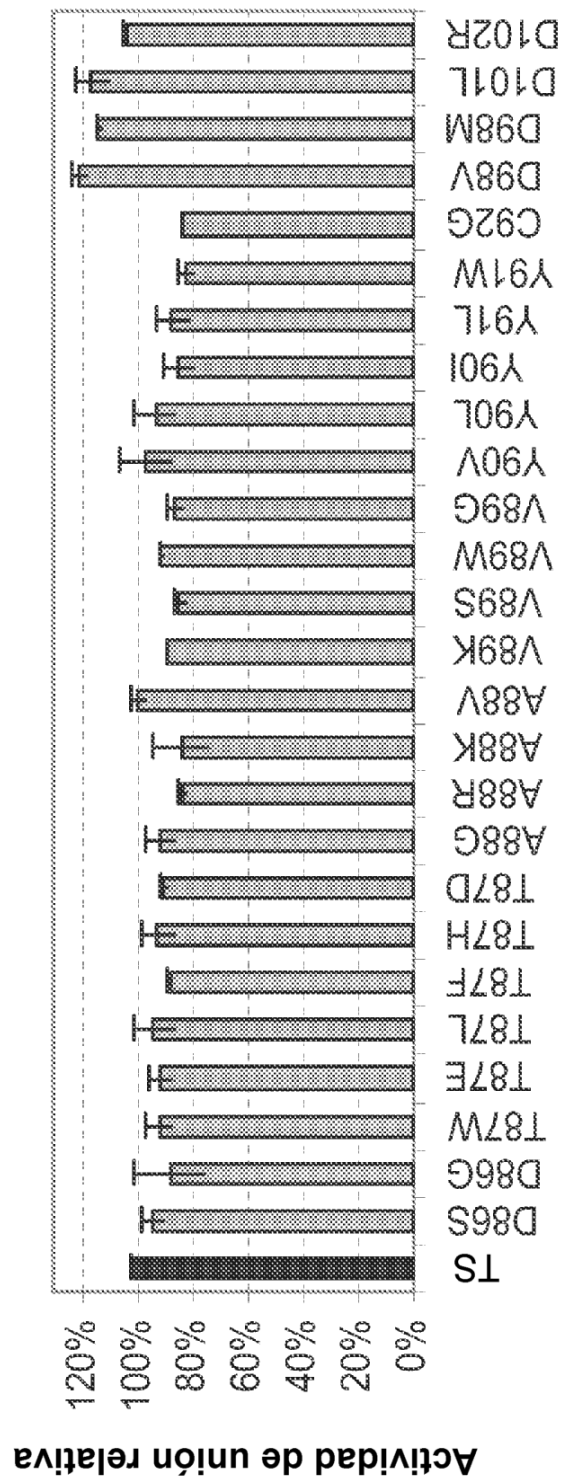
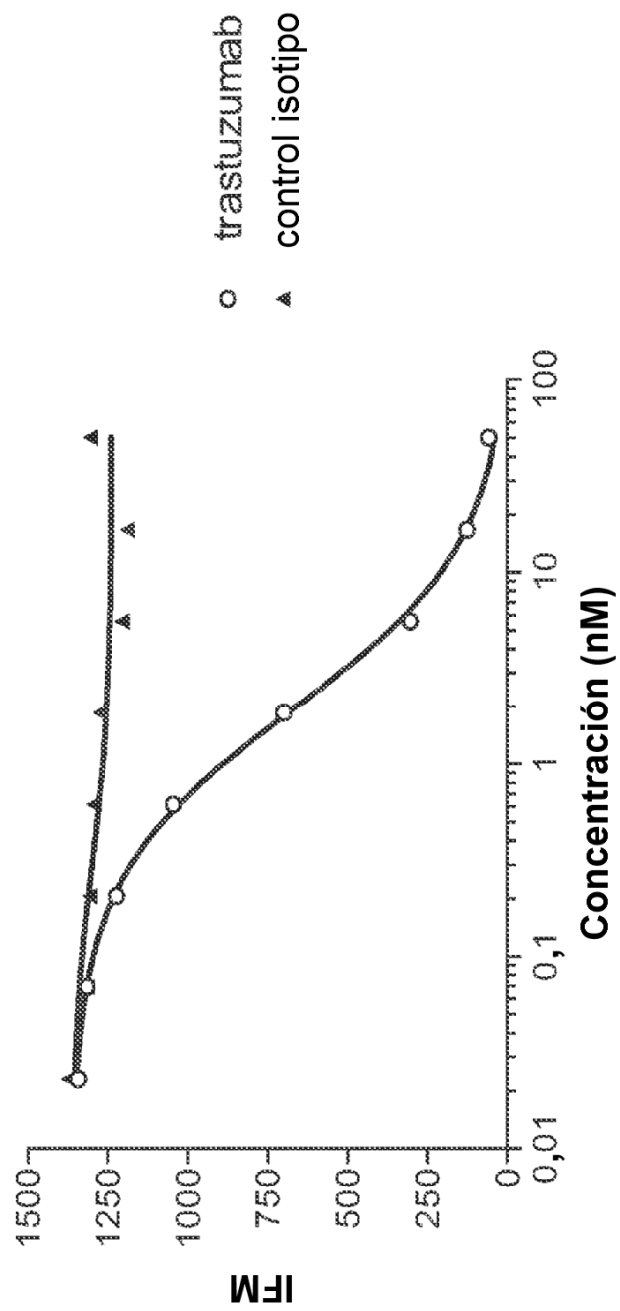


FIGURA 2G



	trastuzumab	control isotipo
CE50	1,898	0,2805

FIGURA 3A

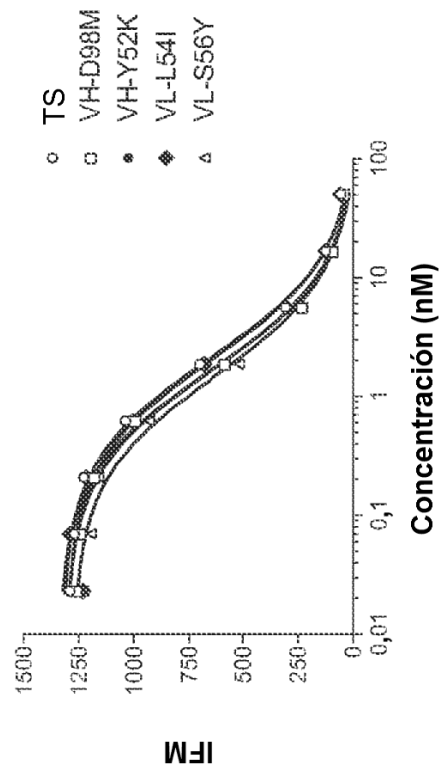
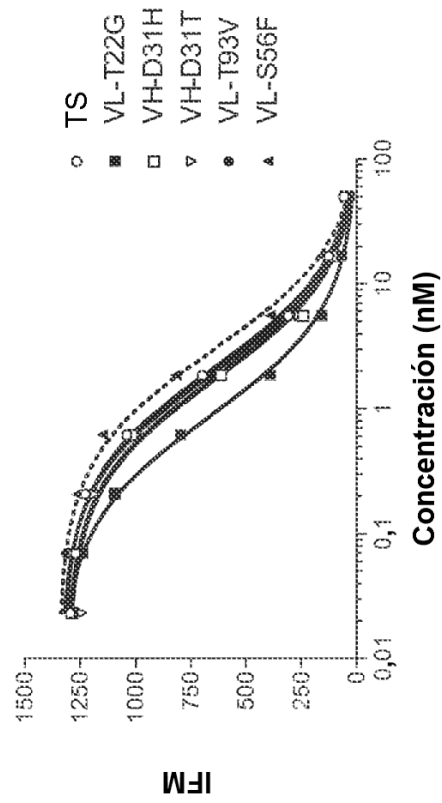


FIGURA 3B

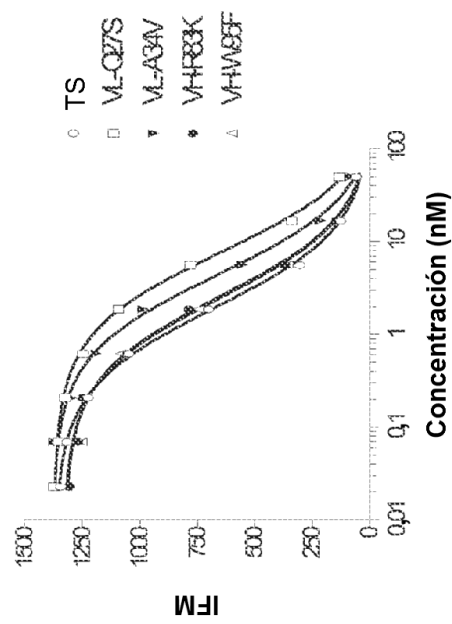
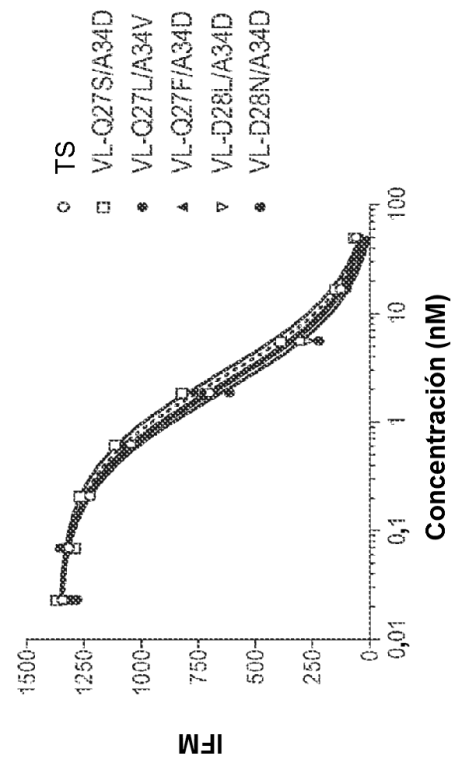


FIGURA 3C

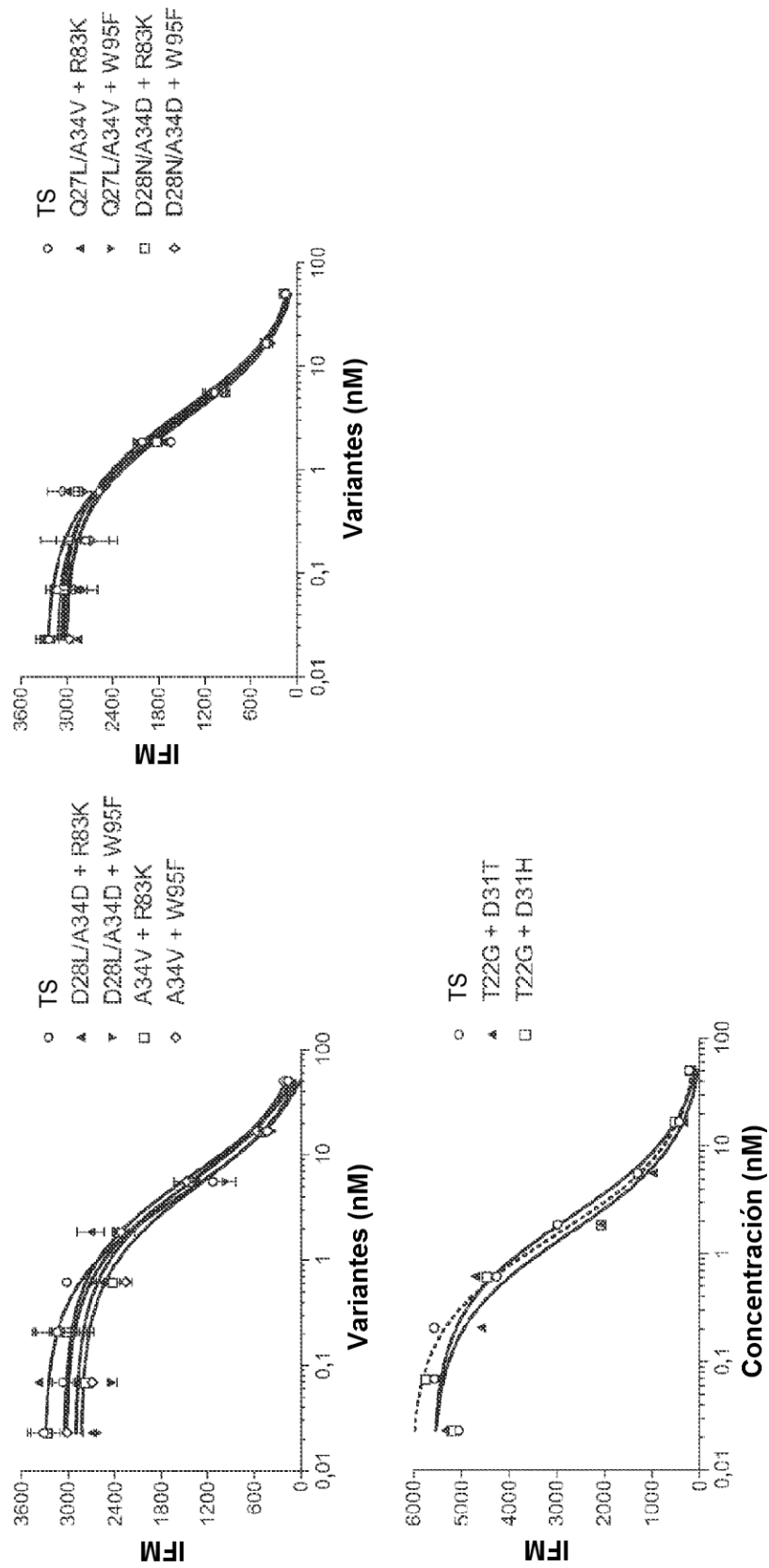


FIGURA 3D

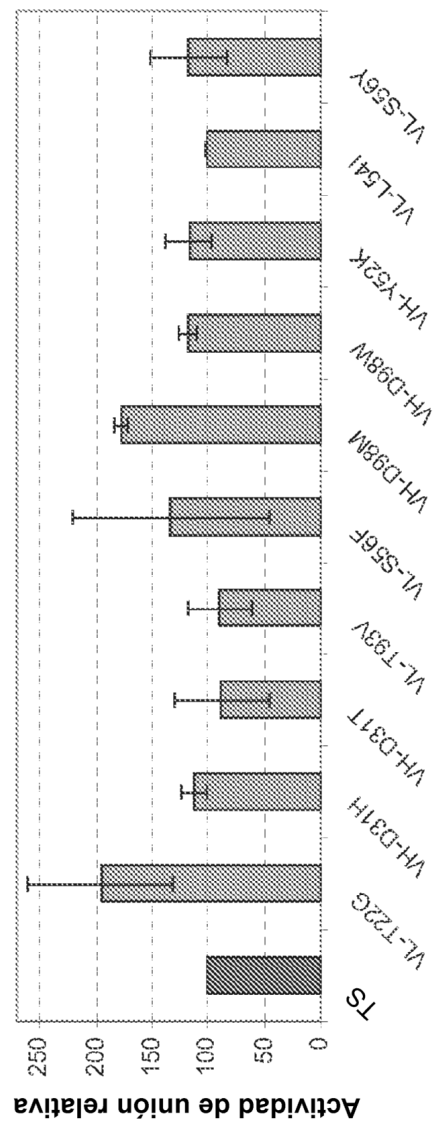


FIGURA 3E

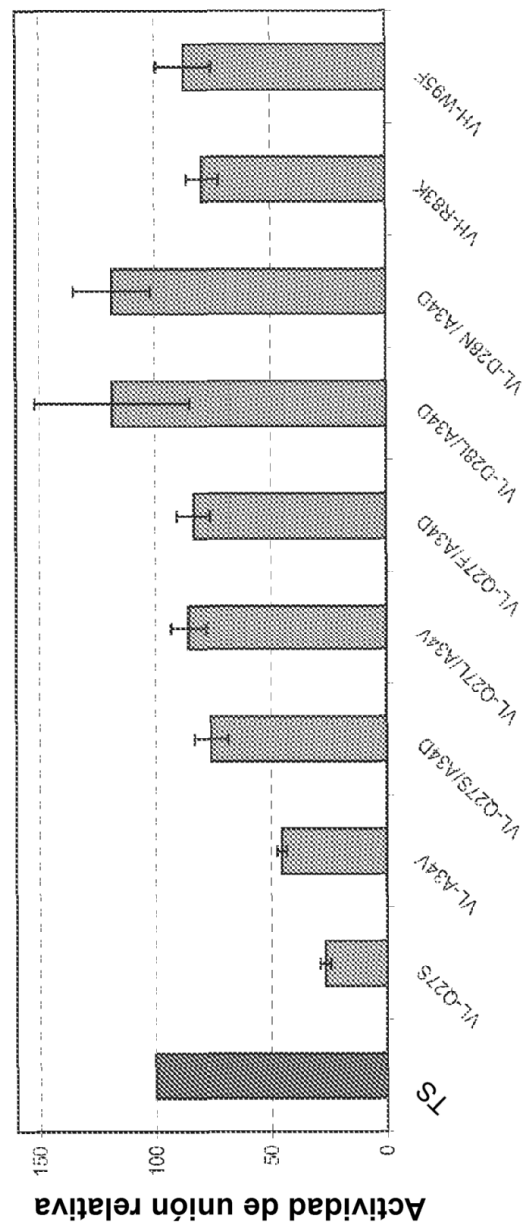


FIGURA 3F

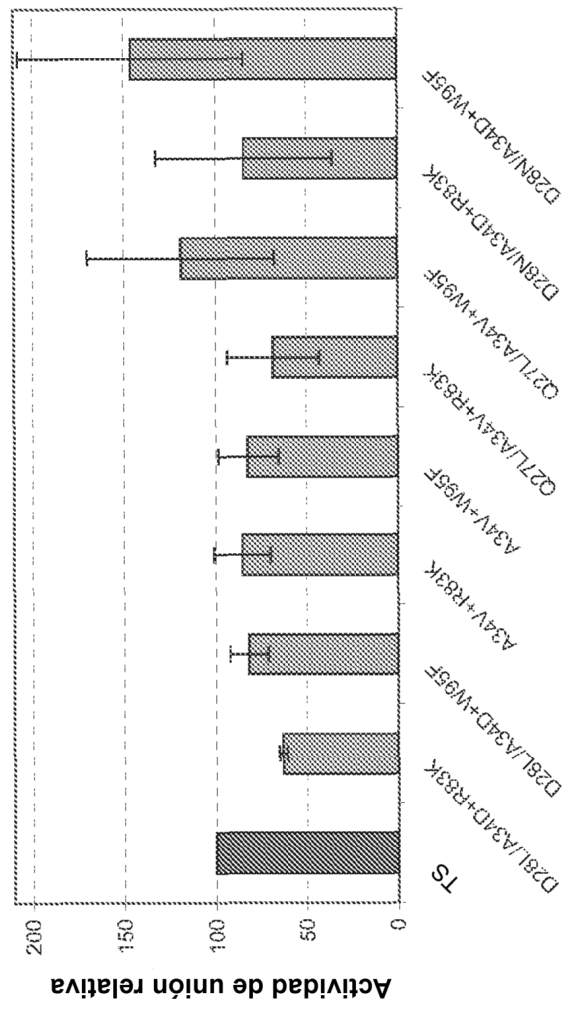


FIGURA 3G

TRASTUZUMAB FRENTE A PÉPTIDO V _L ENSAYADAS		
SEQ ID NO.	PÉPTIDO N.º	Secuencia peptídica
9	1	DIQMTQSPSSLSASV
10	2	MTQSPSSLSASVGDR
11	3	SPSSLSASVGDRVITI
12	4	SLSASVGDRVITITCR
13	5	ASVGDRVITITCRASQ
14	6	GDRVITITCRASQDVN
15	7	VTITCRASQDVNTAV
16	8	TCRASQDVNTAVAWY
17	9	ASQDVNTAVAWYQQK
18	10	DVNTAVAWYQQKPGK
19	11	TAVAWYQQKPGKAPK
20	12	AWYQQKPGKAPKLLI
21	13	QQKPGKAPKLLIYSA
22	14	PGKAPKLLIYSASFL
23	15	APKLLIYSASFLYSG
24	16	LLIYSASFLYSGVPS
25	17	YSASFLYSGVPSRFS
26	18	SFLYSGVPSRFSGR
27	19	YSGVPSRFSGRSGT
28	20	VPSRFSGRSGTDFT
29	21	RFSGRSGTDFTLTI
30	22	GRSGTDFTLTISSL
31	23	SGTDFTLTISSLQPE
32	24	DFTLTISSLQPEDFA
33	25	LTISLQPEDFATYY
34	26	SSLQPEDFATYYCQQ
35	27	QPEDFATYYCQHYT
36	28	DFATYYCQHYTTPP
37	29	TYYCQHYTTPPTFG
38	30	CQHYTTPPTFGQGT
39	31	HYTTPPTFGQGTKVE
40	32	TPPTFGQGTKVEIKR

FIGURA 4A

TRASTUZUMAB FRENTE A PÉPTIDO V _L ENSAYADAS		
SEQ ID NO:	PÉPTIDO N.º	Secuencia peptídica
41	1	EVQLVESGGGLVQPG
42	2	LVESGGGLVQPGGSL
43	3	SGGGLVQPGGSLRLS
44	4	GLVQPGGSLRLSCAA
45	5	QPGGSLRLSCAASGF
46	6	GSLRLSCAASGFNIK
47	7	RLSCAASGFNIKDTY
48	8	CAASGFNIKDTYIHW
49	9	SGFNIKDTYIHWVRQ
50	10	NIKDTYIHWVRQAPG
51	11	DTYIHWVRQAPGKGL
52	12	IHWVRQAPGKGLEWV
53	13	VRQAPGKGLEWVARI
54	14	APGKGLEWVARIYPT
55	15	KGLEWVARIYPTNGY
56	16	EWVARIYPTNGYTRY
57	17	ARIYPTNGYTRYADS
58	18	YPTNGYTRYADSVKG
59	19	NGYTRYADSVKGRFT
60	20	TRYADSVKGRFTISA
61	21	ADSVKGRFTISADTS
62	22	VKGRFTISADTSKNT
63	23	RFTISADTSKNTAYL
64	24	ISADTSKNTAYLQMN
65	25	DTSKNTAYLQMNSLR
66	26	KNTAYLQMNSLRAED
67	27	AYLQMNSLRAEDTAV
68	28	QMNSLRAEDTAVYYC
69	29	SLRAEDTAVYYCSRW
70	30	AEDTAVYYCSRWGGD
71	31	TAVYYCSRWGGDGFY
72	32	YYCSRWGGDGFYAMD
73	33	SRWGGDGFYAMDYWG
74	34	GGDGFYAMDYWGQGT
75	35	GFYAMDYWGQGTTLVT
76	36	AMDYWGQGTTLVTVSS

FIGURA 4B

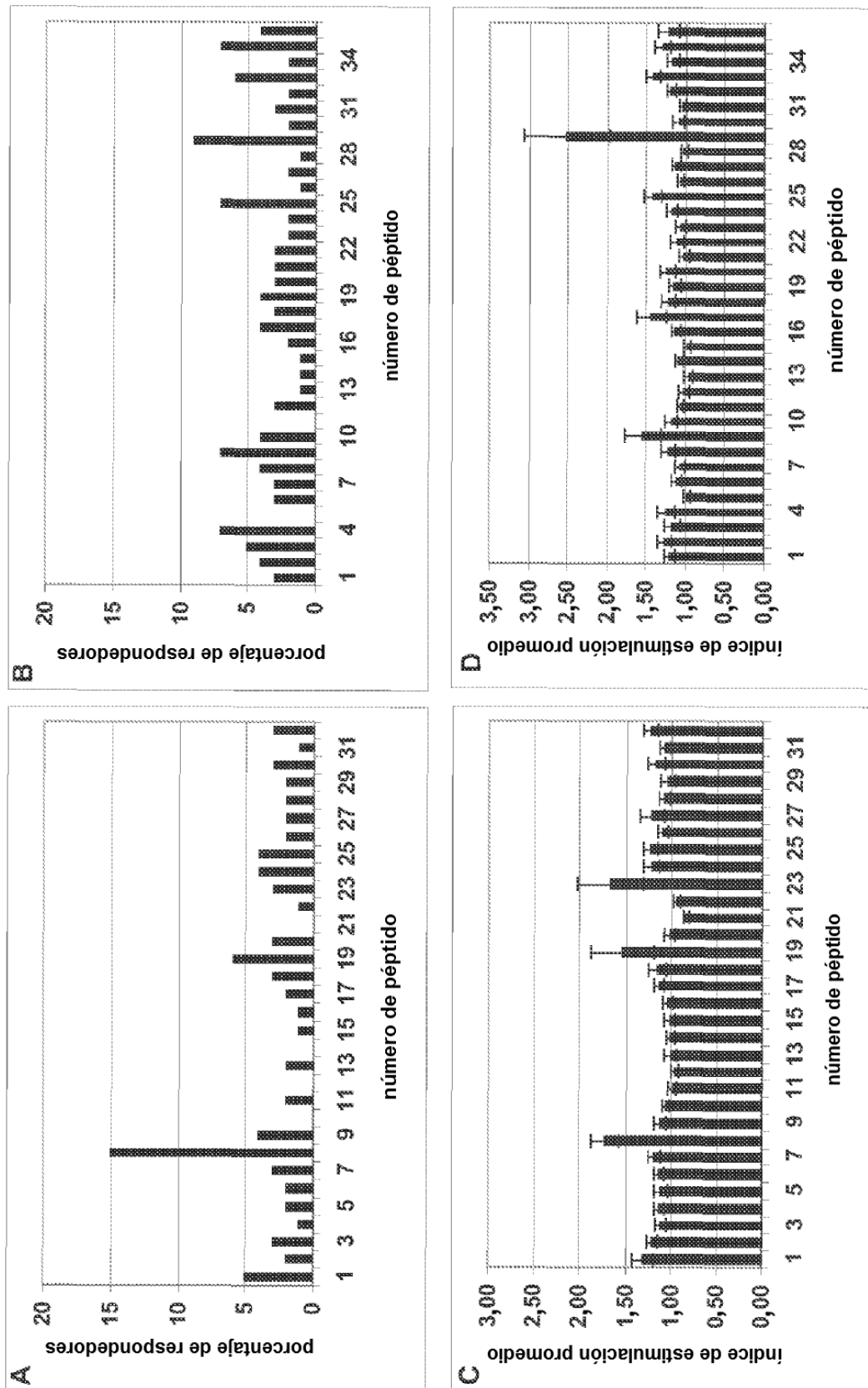


FIGURA 5

PÉPTIDOS EPITÓPICOS DE CADENA PESADA DE TRASTUZUMAB ENSAYADOS																	
	SEQ ID NO:	Péptido V _H n.º 29 (AA 82b-95)															
1	1327	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	S	R	W	control
2	1328	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	N	R	W	
3	1329	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	D	R	W	
4	1330	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	W	
5	1331	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	V	R	W	
6	1332	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	L	R	W	
7	1333	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	S	R	Y	
8	1334	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	N	R	Y	
9	1335	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	D	R	Y	
10	1336	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	Y	
11	1337	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	V	R	Y	
12	1338	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	L	R	Y	
13	1339	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	S	R	F	
14	1340	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	N	R	F	
15	1341	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	D	R	F	
16	1342	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	F	
17	1343	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	V	R	F	
18	1344	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	L	R	F	
19	1345	S	G	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	S	R	W	
20	1346	S	L	R	A	E	D	R	A	V	Y	Y	C	S	R	W	
21	1347	V	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	S	R	W	
22	1348	S	L	K	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	S	R	W	
23	1349	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	S	R	W	control

FIGURA 6A

PÉPTIDOS EPITÓPICOS DE CADENA LIGERA DE TRASTUZUMAB ENSAYADOS																	
	SEQ ID NO:	Péptido V _L n.º 8 (AA T22-Y36)															
1	1350	T	C	R	A	S	Q	D	V	N	T	A	V	A	W	Y	control
2	1351	T	C	R	A	S	Q	G	V	N	T	A	V	A	W	Y	
3	1352	T	C	R	A	S	Q	A	V	N	T	A	V	A	W	Y	
4	1353	T	C	R	A	S	Q	N	V	N	T	A	V	A	W	Y	
5	1354	T	C	R	A	S	Q	L	V	N	T	A	V	A	W	Y	
6	1355	T	C	R	A	S	S	D	V	N	T	A	V	A	W	Y	
7	1356	T	C	R	A	S	K	D	V	N	T	A	V	A	W	Y	
8	1357	T	C	R	A	S	V	D	V	N	T	A	V	A	W	Y	
9	1358	T	C	R	A	S	L	D	V	N	T	A	V	A	W	Y	
10	1359	T	C	R	A	S	F	D	V	N	T	A	V	A	W	Y	
11	1360	T	C	R	A	S	I	D	V	N	T	A	V	A	W	Y	
12	1361	T	C	R	A	S	Y	D	V	N	T	A	V	A	W	Y	
13	1362	T	C	R	A	S	R	D	V	N	T	A	V	A	W	Y	
14	1363	T	C	R	A	S	Q	D	V	N	T	A	V	G	W	Y	
15	1364	T	C	R	A	S	Q	G	V	N	T	A	V	G	W	Y	
16	1365	T	C	R	A	S	Q	A	V	N	T	A	V	G	W	Y	
17	1366	T	C	R	A	S	Q	N	V	N	T	A	V	G	W	Y	
18	1367	T	C	R	A	S	Q	L	V	N	T	A	V	G	W	Y	
19	1368	T	C	R	A	S	S	D	V	N	T	A	V	G	W	Y	
20	1369	T	C	R	A	S	K	D	V	N	T	A	V	G	W	Y	
21	1370	T	C	R	A	S	V	D	V	N	T	A	V	G	W	Y	
22	1371	T	C	R	A	S	L	D	V	N	T	A	V	G	W	Y	
23	1372	T	C	R	A	S	F	D	V	N	T	A	V	G	W	Y	
24	1373	T	C	R	A	S	I	D	V	N	T	A	V	G	W	Y	
25	1374	T	C	R	A	S	Y	D	V	N	T	A	V	G	W	Y	
26	1375	T	C	R	A	S	R	D	V	N	T	A	V	G	W	Y	
	1376	T	C	R	A	S	Q	D	V	N	T	A	V	A	W	Y	control

FIGURA 6B

PÉPTIDOS EPITÓPICOS DE CADENA LIGERA DE TRASTUZUMAB ENSAYADOS																		
	SEQ ID NO:	Péptido V _L n.º 8 (AA T22-Y36)																
	1377	T	C	R	A	S	Q	D	V	N	T	A	V	A	W	Y	control	
27	1378	T	C	R	A	S	Q	D	V	N	T	A	V	D	W	Y		
28	1379	T	C	R	A	S	Q	G	V	N	T	A	V	D	W	Y		
29	1380	T	C	R	A	S	Q	A	V	N	T	A	V	D	W	Y		
30	1381	T	C	R	A	S	Q	N	V	N	T	A	V	D	W	Y		
31	1382	T	C	R	A	S	Q	L	V	N	T	A	V	D	W	Y		
32	1383	T	C	R	A	S	S	D	V	N	T	A	V	D	W	Y		
33	1384	T	C	R	A	S	K	D	V	N	T	A	V	D	W	Y		
34	1385	T	C	R	A	S	V	D	V	N	T	A	V	D	W	Y		
35	1386	T	C	R	A	S	L	D	V	N	T	A	V	D	W	Y		
36	1387	T	C	R	A	S	F	D	V	N	T	A	V	D	W	Y		
37	1388	T	C	R	A	S	I	D	V	N	T	A	V	D	W	Y		
38	1389	T	C	R	A	S	Y	D	V	N	T	A	V	D	W	Y		
39	1390	T	C	R	A	S	R	D	V	N	T	A	V	D	W	Y		
40	1391	T	C	R	A	S	Q	D	V	N	T	A	V	V	W	Y		
41	1392	T	C	R	A	S	Q	G	V	N	T	A	V	V	W	Y		
42	1393	T	C	R	A	S	Q	A	V	N	T	A	V	V	W	Y		
43	1394	T	C	R	A	S	Q	N	V	N	T	A	V	V	W	Y		
44	1395	T	C	R	A	S	Q	L	V	N	T	A	V	V	W	Y		
45	1396	T	C	R	A	S	S	D	V	N	T	A	V	V	W	Y		
46	1397	T	C	R	A	S	K	D	V	N	T	A	V	V	W	Y		
47	1398	T	C	R	A	S	V	D	V	N	T	A	V	V	W	Y		
48	1399	T	C	R	A	S	L	D	V	N	T	A	V	V	W	Y		
49	1400	T	C	R	A	S	F	D	V	N	T	A	V	V	W	Y		
50	1401	T	C	R	A	S	I	D	V	N	T	A	V	V	W	Y		
51	1402	T	C	R	A	S	Y	D	V	N	T	A	V	V	W	Y		
52	1403	T	C	R	A	S	R	D	V	N	T	A	V	V	W	Y		
	1404	T	C	R	A	S	Q	D	V	N	T	A	V	A	W	Y		control

FIGURA 6C

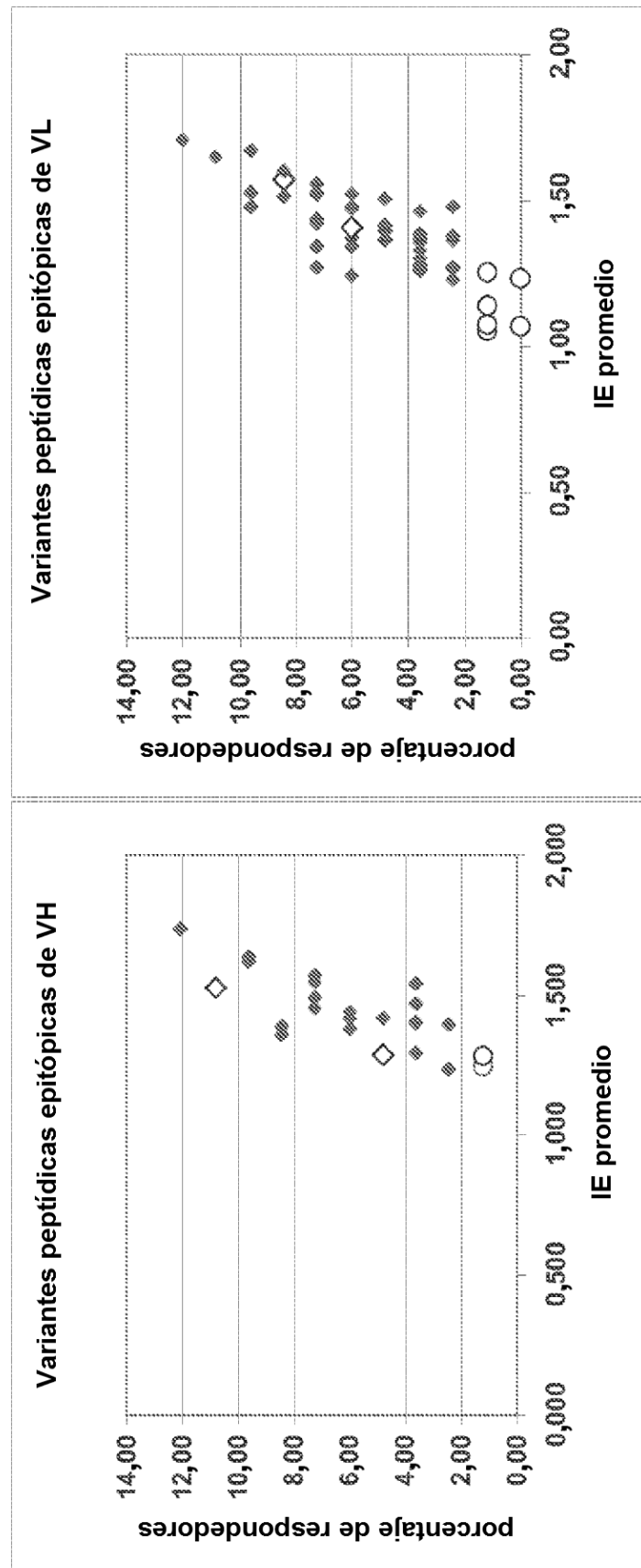


FIGURA 7B

FIGURA 7A

VARIANTES EPITÓPICAS DESINMUNIZADAS DE VH																
SEQ ID NO:	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	S	R	W	PORCENTAJE DE RESPONDEDORES
81	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	IE PROMEDIO
1405			K													1,28
1406															F	1,25
VARIANTES EPITÓPICAS DESINMUNIZADAS DE VL																
SEQ ID NO:	T	C	R	A	S	Q	D	V	N	T	A	V	A	W	Y	PORCENTAJE DE RESPONDEDORES
22	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	IE PROMEDIO
1408						S										1,13
1409							N						D			1,06
1410						S							D			0,00
1411						L							V			0,00
1412							L						D			1,14
1413						F							D			1,25
1414													V			1,08

FIGURA 8

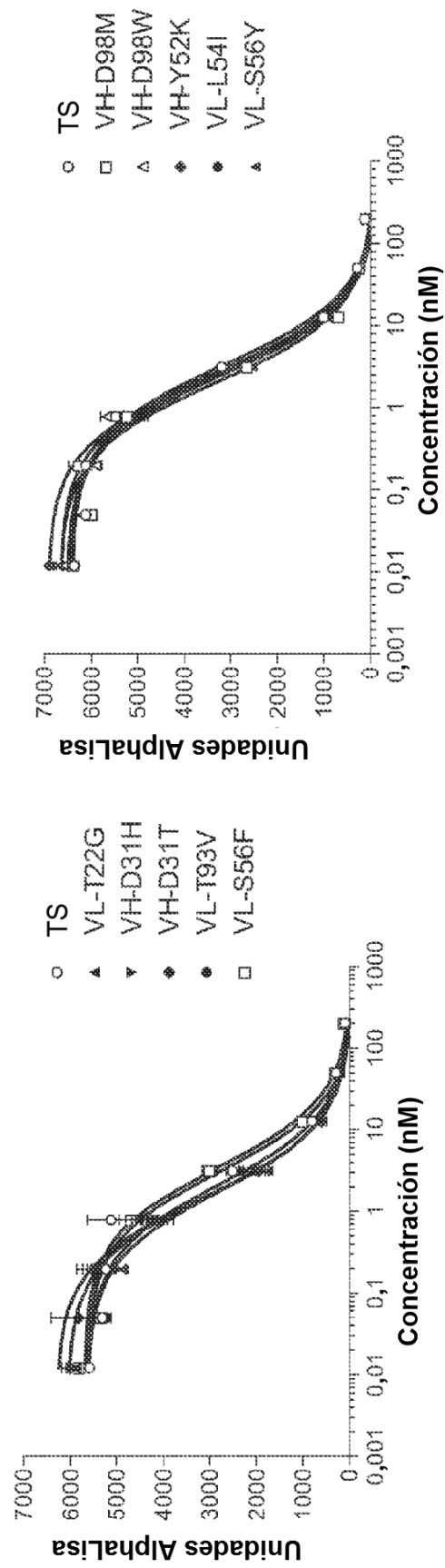


FIGURA 9A

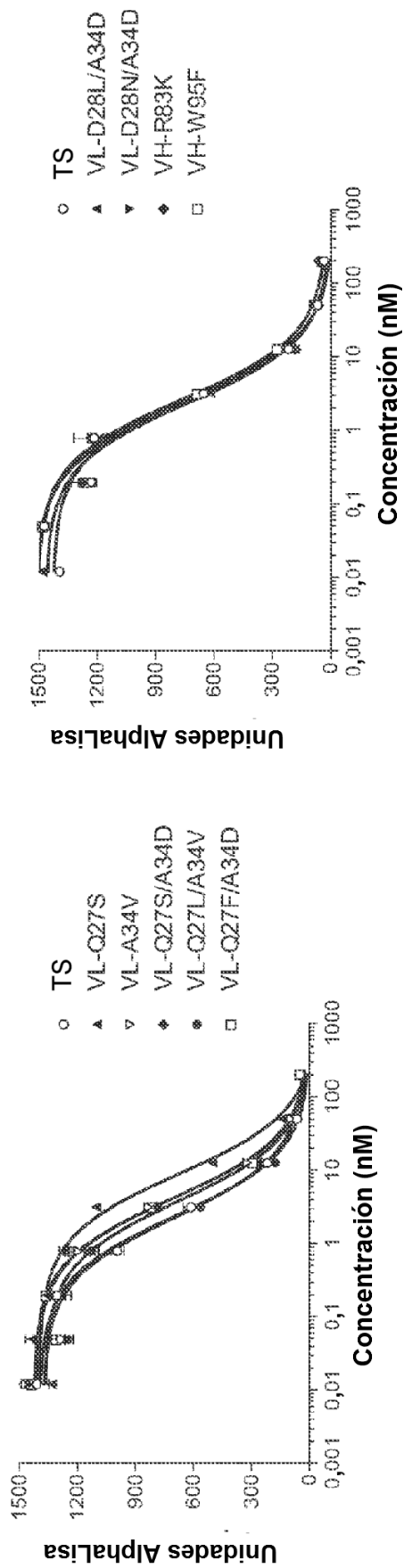


FIGURA 9B

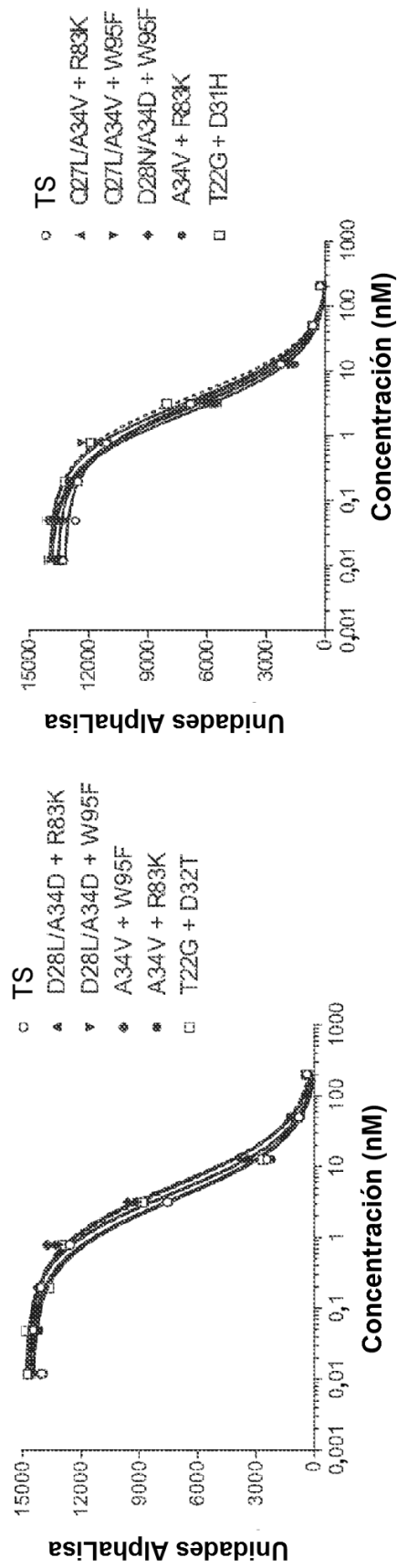


FIGURA 9C

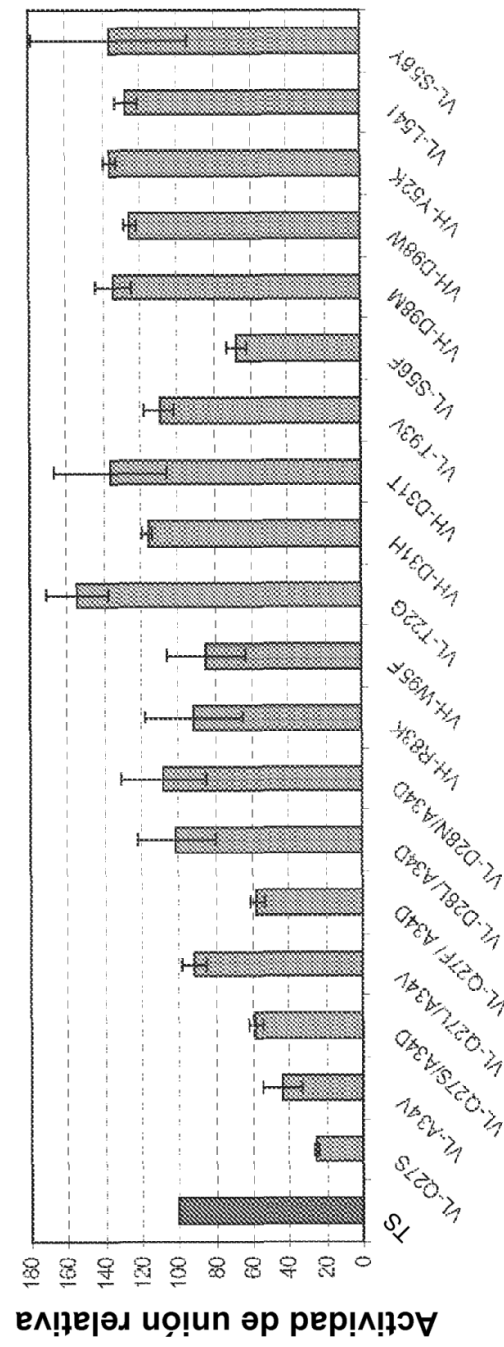


FIGURA 9D

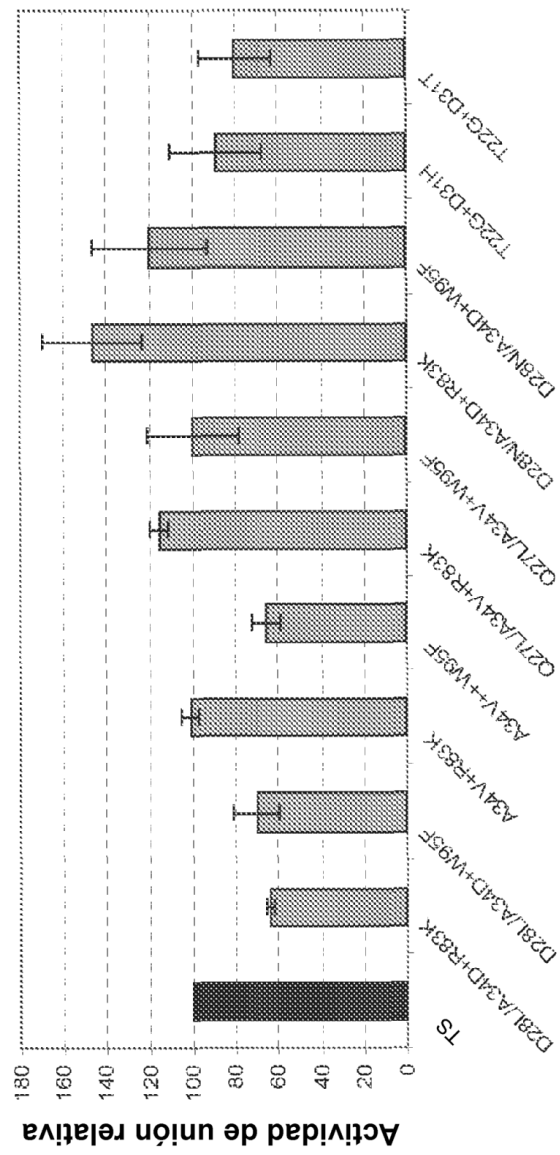


FIGURA 9E

VH (SEQ ID NO:)	VL (SEQ ID NO:)	k_{on} (E+05 1/Ms)	k_{off} (E-04 1/s)	K_D (nM)	Actividad con respecto al tipo silvestre
TS	TS	1,00	0,63	0,62	100
D31H (180)	TS	0,95	0,66	0,69	90
D31T (182)	TS	0,91	0,68	0,75	83
Y52K (184)	TS	0,87	0,61	0,70	89
TS	T22G (293)	0,97	0,54	0,55	113
R83K (258)	TS	0,98	0,61	0,63	98
W95F (127)	TS	0,93	2,06	2,21	28
TS	A34V (104)	1,02	0,42	0,41	151
TS	Q27L + A34V (337)	1,00	0,58	0,57	109
TS	D28L + A34D (349)	0,97	1,95	2,02	31
TS	D28N + A34D (348)	0,99	1,28	1,30	48
D31T (182)	T22G (293)	1,06	0,53	0,50	124
D31H (180)	T22G (293)	1,09	0,45	0,41	151
R83K (258)	A34V (104)	1,16	0,85	0,73	85
W95F (127)	A34V (104)	1,01	1,96	1,93	32
R83K (258)	Q27L + A34V (337)	1,06	0,87	0,82	76
W95F (127)	Q27L + A34V (337)	1,03	2,05	1,99	31
R83K (258)	D28L + A34D (349)	1,16	2,35	2,02	31
W95F (127)	D28L + A34D (349)	0,98	4,71	4,77	13
R83K (258)	D28N + A34D (348)	1,06	1,24	0,82	76
W95F (127)	D28N + A34D (348)	1,10	1,63	1,47	42

Figura 10