

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 299**

51 Int. Cl.:

C07K 14/025 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2009 PCT/EP2009/067422**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.06.2010 WO10070052**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2009 E 09795419 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2376525**

54 Título: **Polipéptidos inmunogénicos, los cuales comprenden un péptido matriz y un polipéptido L2, o un fragmento de éste**

30 Prioridad:

19.12.2008 EP 08172349

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

20.09.2017

73 Titular/es:

**DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
(100.0%)
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg, DE**

72 Inventor/es:

**MUELLER, MARTIN;
RUBIO, IVONNE;
TOMMASINO, MASSIMO;
OTTONELLO, SIMONE y
BOLCHI, ANGELO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 633 299 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

Polipéptidos inmunogénicos, los cuales comprenden un péptido matriz y un polipéptido L2, ó un fragmento de éste.

5 La presente revelación, se refiere a un polipéptido inmunogénico, el cual comprende, a) un polipéptido matriz, y b) un polipéptido L2, ó un fragmento de dicho polipéptido L2, en donde, el citado polipéptido matriz, limita la estructura del citado polipéptido L2, ó del fragmento del citado polipéptido L2. De una forma adicional, la presente revelación, se refiere a una vacuna, la cual comprende el citado polipéptido inmunogénico. La presente revelación, se refiere así mismo, también, a un procedimiento para producir un anticuerpo, contra el virus del papiloma humano. La presente invención, abarca también, así mismo, a un procedimiento para la producción de un anticuerpo contra el virus del papiloma humano. La presente revelación, abarca así mismo, también, a un anticuerpo para llevar a cabo dicho procedimiento.

15 El cáncer cervical de las mujeres, es el segundo cáncer más frecuente en el mundo. Los estudios clínicos y moleculares, han mostrado el hecho de que, ciertos tipos de virus del papiloma humano, (HPV- [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a human papillomavirus] -), a los cuales se les hace referencia como tipos de alto riesgo, son los agentes etiológicos de esta enfermedad. Se han autorizado, recientemente, dos vacunas anti-HPV, para la profilaxis del cáncer cervical, por parte de la firma Merck (Gardasil™) y de la firma GlaxoSmithKline (Cervarix™) (Schmiedeskamp et al, (2006) Human papillomavirus vaccines, - Vacunas contra el virus del papiloma humano. Ann Pharmacother, 40, 1344 - 1352). Ambas vacunas, se basan en la proteína mayor de la cápsida, L1, en forma de partículas semejantes a virus (VLPs - [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a virus-like particles] -), como antígeno (Roden et al., (2006) How will HPV vaccines affect cervical cancer?, - ¿De qué forma afectan las vacunas contra el HPV, al cáncer cervical? -, Nat Rev Cancer, 6, 753 - 763); éstas protegen contra los tipos de HPV, a partir de los cuales se derivaron las L1-VLPs, pero, sin embargo, no obstante, éstas son ampliamente inefectivas contra prácticamente la totalidad de los tipos, excepto los más íntimamente relacionados con el HPV. Los dos tipos de HPV de alto riesgo, más prominentes, 16 y 17, son las dianas objetivizadas por ambas vacunas, sin bien, no obstante, existe una evidencia, en cuanto a una protección cruzada parcial contra los tipos 31 y 45 (revisado por parte de Muller y Gissmann, (2007) A long way: history of the prophylactic papillomavirus vaccine, - Un largo camino: historia de la vacuna profiláctica contra el virus del papiloma humano. Dis Markers, 23, 331 - 336; Huh y Roden, (2008) The future of vaccines for cervical cancer, - El futuro de las vacunas contra el cáncer cervical -, Gynecol Oncol, 109, pág. 48 - 56). La capacidad de protección cruzada de las vacunas a base de L1, la cual es la razón principal para un esfuerzo continuo encaminado hacia el desarrollo de las estrategias de vacunación mejoradas, refleja, de una forma factible, la especificidad del tipo de HPV, de los epítomos neutralizantes de la L1 (Giroglou et al., (2001) Immunological analyses of human papillomavirus capsids, - Análisis inmunológico de las cápsidas del virus del papiloma humano -. Vaccine, 19, 1783 - 1793).

Los anticuerpos contra la proteína menor de la cápsida, L2, neutralizan así mismo, también, la infección por el HPV, y éstos son a menudo capaces de efectuar una neutralización cruzada de varios viriones no cognados, si bien, no obstante, con eficacias variadas o diferentes (Kondo et al. 2007, Neutralization of HPV16, 18, 31, and 58 pseudovirions with antisera induced by immunizing rabbits with synthetic peptides representing segments of the HPV16 minor capsid protein L2 surface region, - Neutralización de los pseudoviriones de HPV 16, 18, 31 y 58 de la región de la superficie de la proteína menor de la cápsida, L2, mediante antiseros inducidos mediante la inmunización de conejos con péptidos sintéticos que representan segmentos de la región de la superficie de la proteína menor de la cápsida, L2, del HPV16 -. Virology, 358, 266 - 272; Gambhira, R., (2007) A protective and broadly cross-neutralizing epitope of human papillomavirus L2, - Un epítomo protector y de amplia neutralización cruzada del virus del papiloma humano L2 -. J Virol, 81, 13927 - 13931). La región N-terminal de la L2, interactúa con un receptor secundario, hasta ahora no identificado, en la superficie de las células objetivizadas como diana (Yang et al. (2003) Cell surface binding motifs of L2 that facilitate papillomavirus infection, - Motivos (formaciones) de unión a la superficie celular de la L2, los cuales facilitan la infección por virus del papiloma humano -. J Virol, 77, 3531 - 3541), y esta interacción, puede bloquearse mediante anticuerpos anti-L2. La identidad precisa de la región L2, involucrada en la interacción de la superficie celular del HPV, es todavía un motivo de debate. Ésta se propuso, inicialmente, como la región que comprendía a los aminoácidos (aa) 108 - 120, y los anticuerpos que objetivizaban como diana a esta región de L2 particular, en donde, de hecho, mostraba bloquear la infección *in vitro*, si bien, no obstante, a reducidos títulos (Kawana et al. (2001) Nasal immunization of mice with peptide having a cross-neutralization epitope on minor capsid protein L2 of human papillomavirus type 16 elicit systemic and mucosal antibodies, - La inmunización nasal de ratones, con péptidos que tienen un epítomo de neutralización cruzada, en la proteína menor de la cápsida, L2, del virus de papiloma humano 16, provocan anticuerpos sistémicos y de la mucosa. Vaccine, 19, 1496-1502; Kawana et al. (2001b) Human papillomavirus type 16 minor capsid protein L2 N-terminal region containing a common neutralization epitope binds to the cell surface and enters the cytoplasm, - La región N-terminal de la proteína de la cápsida menor del virus del papiloma humano, del tipo 16, la cual contiene un epítomo de neutralización común, se une a la superficie celular y penetra en el citoplasma -. J Virol, 75, 2331 - 2336). Subsiguientes experimentos, identificaron epítomos de neutralización adicionales, en la región aa 1 - 88 (Pastrana et al. (2005) Cross-neutralization of cutaneous and mucosal Papillomavirus types with anti-sera to the amino terminus of L2, - Neutralización cruzada de los tipos de virus del papiloma humano, cutáneos y de las mucosas, con

antisueros, al extremo amino terminal de la L2. *Virology*, 337, 365 - 372), así como en las regiones N-terminales más extendidas, las cuales están compuestas por los aa 11 – 200 y los aa 18 – 144 (Kondo loc. cit). Quizás, lo más prominente de estos epítomos N-terminales, es aquél el cual se encuentra localizado entre los aa 17 – 36. Esto se identificó como siendo la diana objetivizada de un anticuerpo monoclonal neutralizante y protector del HPV16 (RG-1), así como el determinante mayor de la actividad neutralizante encontrada en el suero, procedente de los conejos y de los humanos inmunizados con versiones extendidas de la L2 (aa 1 – 88, 11 – 200, ó proteína de longitud total) (Gambhira, 2007, loc cit.). Puesto que, se ha encontrado el hecho consistente en que, la mutación de los aminoácidos 18 y 19, ó de los aminoácidos 20 y 21, de la L2, interrumpen ambos, la unión de la L2 a la superficie celular, y la infección vírica (Yang, R., et al. (2003). Cell surface-binding motifs of L2 that facilitate papillomavirus infection, - Motivos de unión a la superficie de L2, los cuales facilitan la infección por el virus del papiloma humano - . *J. Virol.* 77:3531-3541), se concluyó que, el epítomo reconocido para el anticuerpo RG-1, se solapa con el motivo de unión a la superior de la HPV16 L2.

A parte de la ausencia de unos conocimientos precisos sobre el epítomo o epítomos de neutralización (cruzada), un problema mayor que acontece mediante el uso de la L2, como una herramienta para la profilaxis del HPV, es el consistente en una reducida inmunogenicidad para la proteína L2, y los péptidos de ésta, si se compara con las L1-VLPs (partículas semejantes a virus de la L1). Se ha reportado, posteriormente, un incremento substancial en la inmunogenicidad, vía el acoplamiento químico del péptido L2 del HPV16 (17 – 36), a un epítomo de los linfocitos T colaboradores, y al ligando del receptor del tipo Toll, consistente en la dipalmitoil-S-gliceril-cisteína (Alphs et al. (2008). La protección contra el virus del papiloma humano heterólogo, compite con una vacuna de lipopéptidos sintéticos, la cual contiene un epítomo de la L2, de amplia neutralización cruzada. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105, 5850 - 5855). De una forma alternativa, los péptidos L2, se han fusionado con proteínas de superficie del adenovirus (WO 2008 / 140 474) o a otras proteínas del HPV, para incrementar la inmunogenicidad (WO 2002 / 070 004, de Jong et al. (2002), Enhancement of human papillomavirus (HPV) type 16 E6 and E7-specific T-cell immunity in healthy volunteers through vaccination with TA-CIN, an HPV16 L2E7E6 fusion protein vaccine, - Mejora de la inmunidad contra los linfocitos específicos E6 y E7 del virus del papiloma humano (HPV) tipo 16, una proteína de fusión de HPV16 L2 E7 E6. *Vaccine*, 20 (29 - 30): 3456 - 3464).

Una estrategia alternativa recientemente desarrollada para incrementar la inmunogenicidad de los péptidos, se basa en el uso de la tiorredoxina (Trx), una proteína matriz (proteína de andamiaje o de plataforma), la cual tiene la capacidad de restringir la estructura de una copia individual, así como epítomos de péptidos multiméricos (repetidos en tándem), insertados en el interior de su bucle del sitio activo, expuesto a la superficie (Moretto et al. (2007) Conformation sensitive antibodies against Alzheimer amyloid-beta by immunization with a thioredoxin-constrained B-cell epitope peptide, - Anticuerpos sensibles a la conformación, contra el beta-amiloide asociado con la enfermedad de Alzheimer, mediante la inmunización con péptido epítomo de las células B, restringido con tiorredoxina - . *J Biol Chem*, 282, 11436 - 11445).

Así mismo, también, los autores de Mambetisaeva et al. (1997), *Protein Expression and Purification*, - Expresión y purificación de proteínas 11(1): 26, utilizaron la expresión de los dominios de la conexina 32, como las proteínas de fusión de tiorredoxina, para la inmunización. De una forma adicional, el documento de patente internacional WO 2008 / 140 474, utilizaba construcciones de adenovirus recombinantes, que comprendían un péptido L2 del HPV, como inmunógeno, en ratones. El documento de patente internacional WO 02 /070 004 y De Jong (2002), *Vaccine* 20 (29 - 30): 3456, revelaron una vacuna, la cual comprendía HPV L2, E6, y E7, como proteína de fusión individual, que inducía una respuesta de anticuerpo en los hombres. De una forma adicional, la idea de utilizar matrices en la inmunización, se resumió, por parte de Skerra et al. (2007), *Curr Opin Biotechnol* 18(4): 295.

Así, de este modo, el polipéptido L1, es altamente inmunogénico, y los anticuerpos contra éste, muestran únicamente una capacidad de protección cruzada limitada, mientras que, los anticuerpos contra el polipéptido L2, son capaces de producir una neutralización cruzada de varios genotipos de HPV. Sin embargo, no obstante, el polipéptido L2, tiene únicamente una inmunogenicidad limitada.

Así, por lo tanto, se requieren en gran manera, los polipéptidos inmunogénicos, los cuales son altamente inmunogénicos, y que permiten una neutralización cruzada de varios genotipos de HPV, sin los inconvenientes a los cuales se ha hecho referencia anteriormente, arriba, en este documento de solicitud de patente.

El problema técnico subyacente de la presente invención, puede verse como la provisión de medio y de procedimientos para cumplir con las necesidades anteriormente mencionadas, arriba, en este documento de solicitud de patente.

El problema técnico en cuestión, se resuelve mediante las formas de presentación cuyos rasgos distintivos se caracterizan en las reivindicaciones anexas, y aquí, en este documento de solicitud de patente, en la parte que se facilita abajo, a continuación.

De una forma correspondientemente en concordancia, la presente revelación, se refiere a polipéptido inmunogénico, el cual comprende

a) un polipéptido matriz, y

b) un polipéptido L2, el cual tiene una secuencia de aminoácidos, de la forma la cual se muestra en la SEQ ID NO: 1, ó un fragmento del citado polipéptido L2,

en donde, el citado polipéptido matriz, restringe la estructura del citado polipéptido L2, ó del fragmento del citado polipéptido L2.

El término "polipéptido", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a un polímero, el cual comprende aminoácidos ligados conjuntamente mediante enlaces de péptidos. El término "polipéptido inmunogénico", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se entiende, por parte las personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los polipéptidos inmunogénicos, de una forma preferible, producen una respuesta inmune protectora, en un huésped, de una forma preferible, en un humano. El polipéptido inmunogénico, en el contexto de la presente invención, de una forma preferible, permitirá el establecimiento o la mejora de la inmunidad, frente a una infección mediante varios genotipos del virus del papiloma humano. De una forma preferible, el polipéptido inmunogénico en concordancia con la presente invención, permite el establecimiento de la mejora de la inmunidad, a una infección mediante los genotipos 16, 18, 31, 45 y 58, del virus del papiloma humano. De una forma preferible, el citado polipéptido, permite así mismo, también, el establecimiento o la mejora de la inmunidad a una infección mediante los genotipos 6, 52, 2, 27, 52 y / u 11, del virus del papiloma humano. Los polipéptidos inmunogénicos, son reactivos preferidos para las composiciones de las vacunas.

El término "polipéptido L2", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere, de una forma preferible, a una región N-terminal del polipéptido L2 de longitud total del HPV16 (virus del papiloma humano, del tipo 16). El polipéptido L2 de longitud total, es una de las dos proteínas de la cápsida del HPV16, y a ésta se le hace referencia, de una forma frecuente, como proteína menor de la cápsida. Conjuntamente con la proteína mayor de la cápsida, L1, el polipéptido L2 de longitud total, forma cápsidas víricas. El polipéptido L2, en el contexto de la presente invención, comprende, de una forma preferible, los aminoácidos N-terminales 1 a 120, del polipéptido L2 del HPV16, de la forma la cual se muestra en la SEQ ID NO: 1.

El término "fragmento", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a un subpolipéptido del polipéptido L2 (de la forma la cual se muestra en la SEQ ID NO: 1). El citado fragmento, comprende residuos de aminoácidos de por lo menos 10 aminoácidos consecutivos, de por lo menos 12 aminoácidos consecutivos, de por lo menos 15 aminoácidos consecutivos, o de por lo menos 20 aminoácidos consecutivos, del citado polipéptido L2. Los fragmentos preferidos del polipéptido L2, tienen una secuencia de aminoácidos según se muestra en la SEQ ID NO: 2 (KTCKQAGTCCPPDIIPKVEG), según se muestra en la SEQ ID NO: 3 (KTCKQAGTCCPPD), según se muestra en la SEQ ID NO: 4 (TCKQAGTCCPPD), según se muestra en la SEQ ID NO: 5 (CKQAGTCCPPD), según se muestra en la SEQ ID NO: 6 (TCKQAGTCCPP), según se muestra en la SEQ ID NO: 7 (CKQAGTCCPP), según se muestra en la SEQ ID NO: 8 (DIIPKVEGKT), según se muestra en la SEQ ID NO: 9 (TGYIPLGTR).

Los fragmentos más preferidos, en el contexto de la presente invención, son los fragmentos los cuales tienen una secuencia según se muestra en la SEQ ID NO: 2 (KTCKQAGTCCPPDIIPKVEG, aminoácidos 20 a 38 del polipéptido L2, según se muestra en la SEQ ID NO: 1)), o según se muestra en la SEQ ID NO: 5 (CKQAGTCCPPD, aminoácidos 22 a 31 del polipéptido L2, según se muestra en la SEQ ID NO: 1).

De una forma preferible, los términos "polipéptido", "polipéptido L2", y "fragmento del polipéptido L2", respectivamente, abarcarán así mismo, también, a variantes de los citados polipéptidos, polipéptidos L2, o variantes del citado fragmento del citado polipéptido L2, respectivamente. Tales tipos de variantes, tienen esencialmente las mismas propiedades inmunológicas, de los polipéptidos específicos, respectivamente. De una forma particular, éstos comparten las mismas propiedades inmunológicas, si éstos son detectables mediante los mismos ensayos específicos, a los cuales se les hace referencia en esa especificación, tal como, por ejemplo, mediante ensayos ELISA, utilizando anticuerpos policlonales o monoclonales, los cuales reconozcan, de una forma específica, a los citados polipéptidos, respectivamente. De una forma adicional, deberá entenderse el hecho consistente en que, una variante, a la cual se le hace referencia, en concordancia con la presente invención, tendrá una secuencia de aminoácidos, la cual difiera, debido a la sustitución, supresión y / o adición de por lo menos un aminoácido, en donde, la secuencia de aminoácidos, sea idéntica, en un porcentaje de por lo menos un 65 %, o de una forma preferible, que sea idéntica, en un porcentaje de por lo menos un 70%, de por lo menos un 75%, de por lo menos un 80%, de por lo menos un 85%, de por lo menos un 90%, de por lo menos un 92%, de por lo menos un 95%, de por lo menos un 97%, de por lo menos un 98%, ó de por lo menos un 99%, con la secuencia de aminoácidos del polipéptido específico. El grado de identidad entre las dos secuencias de aminoácidos, puede determinarse mediante algoritmos los cuales son bien conocidos en el arte especializado de la técnica. De una forma preferible, el

grado de identidad, se determinará procediendo a comparar dos secuencias óptimamente alineadas, en una ventana de comparación, en donde, el fragmento de la secuencia de aminoácidos, en la ventana de comparación, comprende adiciones o eliminaciones (tal como, por ejemplo, vacíos, o colgantes), si se compara con la secuencia de referencia (la cual no comprenda ni adiciones ni eliminaciones), para un alineamiento óptimo. El porcentaje, se calcula procediendo a determinar el número de posiciones, en las cuales acontece el residuo de aminoácidos idéntico, en ambas secuencias, para lograr el número de posiciones emparejadas, procediendo a dividir el número de posiciones emparejadas, por el número total de posiciones, en la ventana de comparación, y multiplicando el resultado por 100, para obtener el porcentaje de identidad de la secuencia. El alineamiento óptimo de las secuencias, para la comparación, puede llevarse a cabo mediante el algoritmo de homología local, de Smith y Waterman *Add. APL. Math.* 2: 482 (1981), mediante el algoritmo de alineamiento de homología de Needleman y Wunsch *J. Mol. Biol.* 48: 443 (1970), mediante la búsqueda para un procedimiento de similitud de Pearson y Lipman *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 85: 2444 (1988), mediante implementaciones computerizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, BLAST, PASTA, y TFASTA en el paquete de software informático Wisconsin para genética, "Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, WI"), o mediante una inspección visual. Dado que se han identificado dos secuencias para la comparación, se emplean, de una forma preferible, los modelos GAP y BESTFIT, para determinar su alineamiento óptimo, y así, de este modo, el grado de identidad. De una forma preferible, se utilizan unos valores por defecto, de 5,00 para el peso del hueco o vacío, y de 0,30, para el peso de la longitud del hueco o vacío. Las variantes las cuales hacen referencia a lo anteriormente expuesto, arriba, pueden ser variantes alélicas o cualesquiera otros homólogos, parálogos, u ortólogos. Se incluyen así mismo, también, variantes las cuales difieren debido a las modificaciones post-traduccionales, tales como las consistentes en fosforilación o la miristoilación.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, en este documento de solicitud de patente, en una forma preferida de presentación de la presente invención, el fragmento del polipéptido L2, comprendido por el polipéptido matriz (polipéptido de andamiaje o de plataforma) del polipéptido inmunogénico, tiene una secuencia según se muestra en la SEQ ID NO: 2 (KTCKQAGTCCPPDIIPKVEG), ó según se muestra en la SEQ ID NO: 3 (KTCKQAGTCCPPD), ó según se muestra en la SEQ ID NO: 4 (TCKQAGTCCPPD), ó según se muestra en la SEQ ID NO: 5 (CKQAGTCCPPD), ó según se muestra en la SEQ ID NO: 6 (TCKQAGTCCPP), ó una secuencia según se muestra en la SEQ ID NO: 7 (CKQAGTCCPP), ó una secuencia según se muestra en la SEQ ID NO: 31 (IIPKVEGKT), ó una secuencia según se muestra en la SEQ ID NO: 32 (IPKVEGKT). Puesto que, se ha mostrado, en el contexto de la presente invención, el hecho consistente en que el residuo de Alanina (A), el cual se encuentra comprendido por los fragmentos anteriormente mencionados, arriba, puede reemplazarse por otros residuos de aminoácidos (de una forma particular, mediante un residuo de Glicina (G), sin afectar, de una forma significativa, a la inmunogenicidad del polipéptido en concordancia con la presente invención, así como la capacidad de los anticuerpos contra el citado polipéptido inmunogénico (véanse los Ejemplos), las variantes de los fragmentos anteriormente mencionados, arriba, tienen, de una forma preferible, una secuencia de aminoácidos según se muestra en la SEQ ID NO: 10 (KTCKQXGTCCPPDIIPKVEG), ó según se muestra en SEQ ID NO: 11 (KTCKQXGTCCPPD), ó según se muestra en SEQ ID NO: 12 (TCKQXGTCCPPD), ó según se muestra en la SEQ ID NO: 13 (CKQXGTCCPPD), ó según se muestra en SEQ ID NO: 14 (TCKQXGTCCPP), ó una secuencia según se muestra en SEQ ID NO: 15 (CKQXGTCCPP). De una forma preferible, X, representa un residuo de Glicina (G) ó un residuo de Alanina (A). De una forma adicional, experimentos efectuados con los fragmentos del polipéptido L2, anteriormente mencionados, arriba, han mostrado el hecho consistente en que, los residuos de aminoácidos más cruciales para la inmunogenicidad y para la generación de anticuerpos de neutralización cruzada, eran residuos de aminoácidos 22 a 24 (CKQ), y 26 a 31 (GTCCPPD), del polipéptido L2, según se muestra en la SEQ ID NO: 1 (véanse los Ejemplos). De una forma correspondientemente en concordancia con ello, la variante más preferida de un fragmento del polipéptido L2, tiene una secuencia según se muestra en la SEQ ID NO: 13), CKQXGTCCPPD).

En una forma preferida de presentación de la presente invención, el polipéptido inmunogénico, comprende un multímero del polipéptido L2, o un fragmento de éste (o una variante del citado polipéptido L2, o una variante de cualquier fragmento de éste). Así, de este modo, el polipéptido inmunogénico, puede comprender uno o más de un polipéptido L2, ó más de un fragmento del polipéptido L2. Se pretende, de una forma particular, el hecho consistente en que, el polipéptido inmunogénico, comprenda más de un fragmento del polipéptido L2 (o variantes de éste). De una forma preferible, el polipéptido inmunogénico, comprende multímeros de 2 a 15 fragmentos del polipéptido L2, y de una forma más preferible, éste comprende multímeros de 3 a 9 fragmentos (y así, de este modo, de 3, de 4, de 5, de 6, de 7, de 8 ó de 9) fragmentos del polipéptido L2. De la forma más preferible, el citado polipéptido inmunogénico, comprende multímeros de tres fragmentos o de cuatro fragmentos del polipéptido L2). De una forma preferible, los citados fragmentos, se encuentran directamente ligados, conjuntamente. De una forma más preferible, los citados fragmentos, se encuentran ligados vía un péptido de engarce (para una aclaración del término "péptido de engarce", véase más abajo, aquí, en este documento de solicitud de patente). De una forma preferible, en el caso en el que, el polipéptido inmunogénico, comprenda más de un fragmento del polipéptido L2, entonces, los fragmentos, tendrán la misma secuencia o esencialmente la misma secuencia. Sin embargo, no obstante, se contempla así mismo, también, el hecho consistente en que, el multímero en cuestión, comprenda varios fragmentos (o variantes de éstos) del polipéptido L2.

Otros fragmentos de L2 (ó variantes de éstos), los cuales se prefieren, se seleccionan de entre grupo consistente en la SEQ ID NO: 33 a la SEQ ID NO: 479. Las SEQ ID NO: 33 a SEQ ID NO: 479, se muestran así mismo, también, en la Tabla 1. Las secuencias según se muestran en las SEQ ID NO: 33 a SEQ ID NO: 79 y en las SEQ ID NO: 486 a SEQ ID NO: 489, son variantes del fragmento de L2, KTCKQAGTCTPPDIIPKVEG, según se muestra en la SEQ ID NO: 2; las secuencias según se muestran en las SEQ ID NO: 80 a SEQ ID NO: 112 y en la SEQ ID NO: 490, son variantes del fragmento de L2 KTCKQAGTCTPPD según se muestra en la SEQ ID NO: 3; las secuencias según se muestran en las SEQ ID NO: 113 a SEQ ID NO: 139 son variantes del fragmento de L2 TCKQAGTCTPPD, según se muestra en la SEQ ID NO: 4; las secuencias según se muestran en las SEQ ID NO: 140 a SEQ ID NO: 161, son variantes del fragmento de L2 CKQAGTCTPPD según se muestra en la SEQ ID NO: 5; las secuencias según se muestran en las SEQ ID NO: 162 a SEQ ID NO: 188, son variantes del fragmento de L2 TCKQAGTCTPP, según se muestra en la SEQ ID NO: 6; las secuencias según se muestran en las SEQ ID NO: 189 a SEQ ID NO: 210, son variantes del fragmento de L2 CKQAGTCTPP, según se muestra en la SEQ ID NO: 7; las secuencias según se muestran en las SEQ ID NO: 211 a SEQ ID NO: 238, son variantes del fragmento de L2 DIIPKVEGKT, según se muestra en la SEQ ID NO: 8; las secuencias según se muestran en las SEQ ID NO: 239 a SEQ ID NO: 266, son variantes del fragmento de L2 IIPKVEGKT, según se muestra en la SEQ ID NO: 31; las secuencias según se muestran en las SEQ ID NO: 267 a SEQ ID NO: 293, son variantes del fragmento de L2 IPKVEGKT, según se muestra en la SEQ ID NO: 32; las secuencias según se muestran en las SEQ ID NO: 294 a SEQ ID NO: 301, son variantes del fragmento de L2 TGYIPLGTR, según se muestra en la SEQ ID NO: 9; las secuencias según se muestran en las SEQ ID NO: 302 a SEQ ID NO: 348, son variantes del fragmento de L2 KTCKQXGTCTPPDIIPKVEG, según se muestra en la SEQ ID NO: 10; las secuencias según se muestran en las SEQ ID NO: 349 a SEQ ID NO: 381, son variantes del fragmento de L2 KTCKQXGTCTPPD, según se muestra en la SEQ ID NO: 11; las secuencias según se muestran en las SEQ ID NO: 382 a SEQ ID NO: 408, son variantes del fragmento de L2 TCKQXGTCTPPD, según se muestra en la SEQ ID NO: 12; las secuencias según se muestran en las SEQ ID NO: 409 a SEQ ID NO: 430, son variantes del fragmento de L2 CKQXGTCTPPD, según se muestra en la SEQ ID NO: 13; las secuencias según se muestran en las SEQ ID NO: 431 a SEQ ID NO: 457, son variantes del fragmento de L2, TCKQXGTCTPP, según se muestra en SEQ ID NO: 14; las secuencias según se muestran en las SEQ ID NO: 458 a SEQ ID NO: 479, son variantes del fragmento de L2, CKQXGTCTPP según se muestra en la SEQ ID NO: 15.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, arriba, en este documento de solicitud de patente, el polipéptido inmunogénico en concordancia con la presente invención, comprenderá así mismo, también, un péptido de engarce, o bien, más de un péptido de engarce. El péptido de engarce en cuestión, de una forma preferible, prevendrá o evitará la formación de epitopos de unión o empalme. De una forma preferible, el péptido de engarce, se encuentra posicionado en los términos C y / ó N, del polipéptido L2, ó del fragmento (o de la variante de éste). Si el polipéptido inmunogénico comprende más de un fragmento del polipéptido L2 (ó más de una variante del citado fragmento), se contempla entonces, de una forma particular, el hecho consistente en que, el polipéptido inmunogénico, comprenda un péptido de engarce, entre los varios fragmentos (o variantes de éstos). Así, por ejemplo, la SEQ ID NO: 21, muestra un multímero de los fragmentos de L2, con un engarce de GGP ((SEQ ID NO: 16), insertado entre uno cualquiera de los fragmentos de L2.

De una forma preferible, el citado engarce, tiene una longitud de 1 a 5 aminoácidos. La persona experta en arte especializado de la técnica, conoce el modo de seleccionar péptidos de engarce apropiados. De una forma preferible, los citados 1 a 5 aminoácidos, los cuales se encuentran comprendidos en citado péptido de engarce, se seleccionan de entre el grupo consistente la Glicina (G), la Prolina (P), o la Serina (S). Un péptido de engarce el cual se prefiere de una forma particular, comprende la secuencia de aminoácidos GGP (SEQ ID NO: 16). Sin embargo, no obstante, puede también utilizarse otros engarces, tales como los consistentes en el GPGP (SEQ ID NO: 17), el GPGPG (SEQ ID NO: 18), ó el SGSG (SEQ ID NO: 19). De una forma preferible, el citado péptido de engarce, se encuentra posicionado en el empalme o unión del polipéptido matriz, y el fragmento del polipéptido L2, y / o la unión o empalme de dos fragmentos de L2, (ó variantes de éste). Así, de este modo, el citado péptido de engarce, puede encontrarse posicionado bien ya sea de una forma N-terminal, o bien ya sea de una forma C-terminal, del fragmento de L2 (ó ambas).

Un multímero preferido de un fragmento del polipéptido L2, el cual se encuentra comprendido por el polipéptido inmunogénico en concordancia con la presente invención, tiene una secuencia de aminoácidos tal como la que muestra en la SEQ ID NO: 20, ó en la SEQ ID NO: 21, ó una secuencia, según se muestra en la SEQ ID NO: 22.

Otros multímeros preferidos, son multímeros los cuales comprenden combinaciones de diferentes homooligómeros de fragmentos del polipéptido L2 (tal como, por ejemplo, un trímero de la SEQ ID NO: 2, unido a un trímero de la SEQ ID NO: 487, unido a un trímero de la SEQ ID NO: 487). De una forma más preferible, los polipéptidos L2, comprendidos en los citados multímeros, se encuentran separados por secuencias de engarce; véase, a dicho efecto, por ejemplo, la SEQ ID NO: 491. Se prefieren así mismo, también, repeticiones de heterooligómeros de fragmentos del polipéptido L2. Un heterooligómero, comprende, por ejemplo, la SEQ ID NO: 2, unida a la SEQ ID NO: 487, unida a la SEQ ID NO: 77, comprendiendo, el correspondiente multímero, por ejemplo, el citado heterooligómero, repetido tres veces. De una forma más preferible, los polipéptidos L2, comprendidos en los citados

multímeros, se encuentran separados por secuencias de engarce; véase, a dicho efecto, por ejemplo, la SEQ ID NO: 492.

5 El polipéptido L2, o fragmento de éste (o la variante del citado polipéptido L2, ó del fragmento de éste, o los correspondientes multímeros, - véase en cualquier otro lugar, aquí, en este documento de solicitud de patente), deberán encontrarse comprendidos por el polipéptido matriz, el cual restringe la estructura del polipéptido L2, ó del fragmento de éste (o de sus respectivas variantes).

10 El término "restricción" (o limitación), tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, significa el hecho de que, el polipéptido L2, o el fragmento de éste (o las respectivas variantes), el cual se encuentra comprendido por la proteína matriz, se encuentra presente en una conformación la cual imita su conformación natural. De una forma preferible, el citado polipéptido L2, ó el fragmento de éste (o la respectiva variante), se conserva, mediante el polipéptido matriz, en una conformación fija, cuando éste se restringe.

15 Cualquier tipo de polipéptido matriz, el cual sea capaz de restringir o limitar la estructura del citado polipéptido L2, ó el fragmento del citado polipéptido L2, puede utilizarse para la producción del polipéptido inmunogénico en concordancia con la presente revelación de la invención.

20 En concordancia con la presente revelación de la invención, el péptido matriz, se selecciona de entre el grupo consistente en la tiorredoxina, los polipéptidos de cápsidas de virus adeno-asociados (tales como, por ejemplo, los consistentes en los AAV2, N° de Acceso al GenBank NC_001401.2, GI:110645916; AAV8 N° de acceso al GenBank, NC_006261.1, GI:51949963; AAV7 N° de acceso al GenBank, NC_006260.1, GI:51949960), la estructura tridimensional del módulo décimo del tipo III de la fibronectina (FN3, N° de Acceso al GenBank 1TTF_A; GI:157834026, con la inserción del polipéptido L2, fragmento o variante de éste, en el ámbito de los sitios de bucle PAVTVR (SEQ ID NO: 480) ó GRGDSPASS (SEQ ID NO: 481) expuestos), las lipocalinas (de una forma particular, la proteína de unión a la bilina de la *Pieris brassicae*, N° de acceso GenBank, CAA54063.1, GI:434995, con la inserción del polipéptido L2, fragmento o variante de éste, en los sitios de bucle PNSVEKY (SEQ ID NO: 482), IHGKE (SEQ ID NO: 483), TYGGVTK (SEQ ID NO: 484) y / ó YDEDKKGH), una versión catalíticamente inactiva de la *Staphylococcus nuclease* (nucleasa estafilocócica), (tal como, por ejemplo, la del N° de Acceso al GenBank, 2SNS_A, 2SNS_A, GI:157836360, con inserción de péptido en el sitio de bucle YKGQP (SEQ ID NO: 485)); un inhibidor de alfa-amilasa, de una forma preferible, el (N° de acceso al GenBank, CAA00655.1, GI:413044, con inserción de péptido en los sitios de bucle EDD y / ó IGSHG); ó la Estefina A (N° de Acceso al GenBank, P01040.1, GI:118177, con la inserción del polipéptido L2, fragmento o variante de éste, en el sitio de bucle KSL).

35 En concordancia con la presente invención, la proteína matriz, es un polipéptido de tiorredoxina.

Los polipéptidos de tiorredoxina, son los principales componentes redox celulares de disulfuro, y éstos sirven como donantes de electrones para las enzimas tales como las consistentes en las ribonucleótido reductasas, las tiorredoxina reductasas, y las metionina sulfóxido reductasas. Las tiorredoxinas, tienen una estructura alfa / beta, con dos residuos de cisteína susceptibles de unirse a disulfuros. Las tiorredoxinas, son polipéptidos generalizados y extendidos, y éstos muestran encontrarse presentes en la mayoría de los organismos (para una revisión de éstos, véase el trabajo de Arnér y Holmgren, *Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase*, - Funciones fisiológicas de la tiorredoxina y de la tiorredoxina reductasa -, *European Journal of Biochemistry*, Volumen 267, Tema 20, páginas 102 - 6109). El polipéptido de tiorredoxina, en el contexto de la presente invención, puede derivarse de cualquier organismo. De una forma preferible, el polipéptido de tiorredoxina, comprende el así llamado sitio de exposición (exhibición) de la tiorredoxina, CGPC (SEQ ID NO: 23). El sitio de exhibición de la tiorredoxina, también conocido como motivo o formación de tiorredoxina, o como sitio activo ditiol / disulfuro, es un motivo o formación altamente conservado, entre los polipéptidos de tiorredoxina. De una forma preferible, el citado polipéptido de tiorredoxina, se selecciona de entre el grupo consistente en los polipéptidos de tiorredoxina procarióticos y eucarióticos, o en cualquier otro tipo de proteínas de tipo tiorredoxina o del tipo semejante a la tiorredoxina, o proteínas que alberguen un dominio Pfam de la tiorredoxina (TRX), portando el motivo conservado de la secuencia CGPC (SEQ ID NO: 23), ó un motivo conservado de la secuencia CGXC, ó un motivo conservado de la secuencia CXXC (tales como, por ejemplo, los consistentes en los gi|40253454; gi|77456671; gi|31543902). De una forma preferible, el citado polipéptido de tiorredoxina, se selecciona de entre el grupo consistente en los polipéptidos de tiorredoxina, bacterianos, de animales, y de plantas. De una forma incluso más preferible, el polipéptido de tiorredoxina, es una tiorredoxina de *Escherichia coli*, según se muestra en la SEQ ID NO: 24 (la cual muestra un porcentaje de identidad del 100 %m con el polipéptido de tiorredoxina de *Salmonella typhi*), o los polipéptidos de tiorredoxina homólogos de *Salmonella enterica* (SEQ ID NO: 25), del ratón (SEQ ID NO: 26), del conejo (SEQ ID NO: 27), humano (SEQ ID NO: 28), ó cualquier otro tipo de proteína de tiorredoxina o semejante a la tiorredoxina, según se muestra en la SEQ ID NO: 17. Se incluyen así mismo, también, oligómeros de los citados polipéptidos de tiorredoxina, a saber, polipéptidos de fusión, los cuales comprendan dos copias de polipéptidos de tiorredoxina, tal como, por ejemplo, dímeros o trímeros, en donde, el extremo C-terminal de una copia de un polipéptido de tiorredoxina, se encuentre unido al extremo N-terminal de la siguiente copia de un polipéptido de tiorredoxina. De una forma preferible, por lo menos uno de los polipéptidos de tiorredoxina, comprende un péptido L2, en el sitio de

exposición. De una forma más preferible, en los citados oligómeros, los polipéptidos de tiorredoxina, se encuentran separados mediante péptidos de engarce; véase, a dicho efecto, por ejemplo, la SEQ ID NO: 497 y la SEQ ID NO: 498.

5 De una forma preferible, el polipéptido L2, ó el fragmento del citado polipéptido L2 (o múltimero o fragmento de éste), se encuentra posicionado en el así llamado, "sitio de exposición" de la tiorredoxina. Así, de este modo, el citado polipéptido L2 ó fragmento de éste, se encuentra posicionado, de una forma preferible, entre los residuos C y G, ó entre los residuos G y P, ó entre los residuos P y C, de la secuencia del sitio de exposición, CGPC (SEQ ID NO: 23) del polipéptido de tiorredoxina. Se contempla así mismo, también, mediante la presente invención, el
10 posicionamiento del polipéptido L2 ó fragmento de éste, contiguo al sitio de exposición, de una forma preferible, entre cualquier par de residuos de aminoácidos, localizados hasta 20 residuos, hasta 10 residuos, o hasta 5 residuos de aminoácidos, aguas arriba o aguas abajo del sitio de exposición.

15 En una forma preferida de presentación, en concordancia con la presente invención, el polipéptido de tiorredoxina, se selecciona de entre el grupo consistente en

a) un polipéptido, el cual tenga la secuencia según se muestra en la SEQ ID No: 24, en la SEQ ID No: 25, en la SEQ ID No: 26, en la SEQ ID No: 27, ó en la SEQ ID No: 28 (ó cualquier otro polipéptido de tiorredoxina, de la forma la cual se cita aquí, en este documento de solicitud de patente); y

20 b) una variante que tenga una secuencia la cual sea idéntica, en un porcentaje de por lo menos un 70 %, con respecto a la secuencia según se muestra en la SEQ ID No: 24, en la SEQ ID No: 25, en la SEQ ID No: 26, en la SEQ ID No: 27, ó en la SEQ ID No: 28 (ó cualquier otro polipéptido de tiorredoxina, de la forma la cual se cita aquí, en este documento de solicitud de patente),

25 en donde, el citado polipéptido, restringe o limita la estructura del polipéptido L1, ó el cual restringe o limita la estructura de un fragmento del citado polipéptido L2 (o de una variante de éste).

30 Tal y como se ha expuesto anteriormente, arriba, en este documento de solicitud de patente, el polipéptido de tiorredoxina, en el contexto de la presente invención, comprenderá, de una forma preferible, el sitio de exposición o exhibición de la tiorredoxina.

35 En otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, el polipéptido de tiorredoxina, se deriva de una bacteria termófila. El uso de un polipéptido de tiorredoxina, procedente de una bacteria termófila, permite el almacenamiento de los polipéptidos inmunogénicos, por ejemplo, a la temperatura ambiente (en lugar de tener que almacenar el citado polipéptido, a una temperatura de por ejemplo 5 °C, ó incluso a unas temperaturas inferiores). El almacenamiento del polipéptido inmunogénico, a una temperatura de por ejemplo 20 °C, es particularmente ventajoso, en el caso en el que, el citado polipéptido, se utilice como una vacuna, puesto que, ello, permite la distribución del polipéptido incluso en regiones en donde, los sistemas de enfriamiento, no se encuentran disponibles.

40 Las bacterias termófilas, según se conoce, crecen a elevadas temperaturas (> 50 °C), de una forma particular, en respiraderos geotérmicos, y / o alrededor de éstos, en entornos medioambientales marinos o acuáticos. Se conocen, en el arte especializado de la técnica, una gran variedad de bacterias termófilas. Las bacterias termófilas preferidas, en el contexto de la presente invención, son las arqueobacterias, particularmente, las *Methanosaeta thermophila*, *Archaeoglobus fulgidus*, *Metallosphaera sedula*, *Sulfolobus solfataricus*, *Sulfolobus tokodaii*, *Sulfolobus acidocaldarius*, *Metallosphaera sedula*, *Thermofilum pendens*, *Picrophilus torridus*, *Caldivirga maquilingensis*. La secuencia de aminoácidos de los polipéptidos de tiorredoxina de una gran variedad de bacterias termófilas, es bien conocida en el arte especializado de la técnica. Los polipéptidos de tiorredoxina preferidos, derivados de bacterias termófilas, tienen una secuencia de aminoácidos tal y como se muestra en los siguientes números de acceso del GenBank: *Methanosaeta thermophila* (gij116754023, YP_843141; gij116754438, YP_843556); *Archaeoglobus fulgidus* (gij11498883, NP_070112; gij11499727, NP_070969); *Metallosphaera sedula* (gij146304377, YP_001191693; gij146303559, YP_001190875); *Sulfolobus solfataricus* (gij15897303, NP_341908; gij15899007, NP_343612); *Sulfolobus tokodaii* (gij15922449, NP_378118; gij15921676, NP_377345); *Sulfolobus acidocaldarius* (gij70605894, YP_254764.1; gij70607552, YP_256422.1; gij70607229, YP_256099); *Thermofilum pendens* (gij119720035, YP_920530); *Picrophilus torridus* (gij48477193, YP_022899); *Caldivirga maquilingensis* (gij159040636, YP_001539888). Se incluyen así mismo, también, los polipéptidos de tiorredoxina de los *Pyrococcus furiosus* (SEQ ID NO: 493), *Thermococcus kodakarensis* (SEQ ID NO: 494), *Thermococcus onnurineus* (SEQ ID NO: 495), y *Thermococcus sibiricus* (SEQ ID NO: 496).

60 En una forma preferida de presentación, en concordancia con la presente invención, el polipéptido inmunogénico, comprende, de una forma adicional, un polipéptido, el cual estimula (mejora) de una forma adicional, la inmunogenicidad de los citados polipéptidos inmunogénicos. Tales tipos de polipéptidos los cuales estimulan la inmunogenicidad, se conocen bien, en el arte especializado de la técnica. Los polipéptidos estimulantes preferidos,

son las C4bp (proteína de unión al complemento componente 4) y la MDC / CCL22 (la quimioquina macrófago-derivada (motivo C-C) ligando 22. Deberá entenderse el hecho consistente en que, el polipéptido inmunogénico, y el polipéptido estimulante, se encuentran fusionados en marco. De una forma preferible, el polipéptido, estimulante, se encuentra fusionado al extremo N-terminal ó C-terminal del polipéptido inmunogénico.

5 De una forma preferible, el polipéptido inmunogénico en concordancia con la presente invención, es un polipéptido el cual tiene una secuencia de aminoácidos, según se muestra en la SEQ ID NO: 29, ó en la SEQ ID NO: 30.

10 El polipéptido inmunogénico según se muestra en la SEQ ID NO: 29, comprende un multímero de 3 de los fragmentos de L2, que tienen una secuencia según se muestra en la SEQ ID NO: 2, encontrándose conectados, los citados fragmentos, mediante un péptido de engarce, el cual tiene una secuencia según se muestra en la SEQ ID NO: 16.

15 El polipéptido inmunogénico según se muestra en la SEQ ID NO: 30 comprende un multímero de 9 de los fragmentos de L2, los cuales tienen una secuencia según se muestra en SEQ ID NO: 2, encontrándose conectados, los citados fragmentos, mediante un péptido de engarce, el cual tiene una secuencia según se muestra en la SEQ ID NO: 16.

20 Las secuencias según se muestran en la SEQ ID NO: 29, y en la SEQ ID NO: 30, comprenden dos marcajes de hexahistidina, para la purificación de los citados polipéptidos. Se entenderá el hecho consistente en que, estos marcajes, no contribuyen a la inmunogenicidad del citado polipéptido, y que así, este modo, éstos pueden omitirse.

25 De una forma ventajosa, se mostró, en los estudios subyacentes de la presente revelación de la invención, el hecho consistente en que, un polipéptido inmunogénico, el cual comprenda un polipéptido matriz, y un polipéptido L2, ó un fragmento de éste, en donde, la citada proteína matriz, restringe o limita la estructura del citado polipéptido o del citado fragmento, confiere una fuerte inmunogenicidad e induce fuertes respuestas neutralizantes, contra el HPV16, así como fuertes respuestas de neutralización cruzada contra otros genotipos de HPV, tales como los consistentes en los HPV18, HPV31, HPV45 y HPV58. De una forma particular, se mostró el hecho consistente en que, un polipéptido de tiorredoxina, el cual comprende, en su sitio de exposición (exhibición), el polipéptido L2, ó un fragmento, tiene una fuerte inmunogenicidad, y permite una fuerte neutralización, así como también, respuestas de neutralización cruzada (véanse los Ejemplos). La inmunogenicidad y la respuesta de neutralización (cruzada), se intensificó de una forma adicional, cuando los multímeros de los polipéptidos L2 ó fragmentos de éstos, se insertaron en el sitio de exposición del polipéptido de tiorredoxina (véanse los ejemplos).

35 Los polipéptidos inmunogénicos en concordancia con la presente invención, presentan ventajas, con respecto a los polipéptidos correspondientes al arte anterior de la técnica especializada, ya que, los polipéptidos, según se revelan en el arte anterior de la técnica especializada, tienen una reducida inmunogenicidad, o únicamente inducen respuestas fuertes, pero no de neutralización cruzada. Así, por ejemplo, los péptidos basados en L2, los cuales se dan a conocer en al arte de la técnica especializada, son de una reducida inmunogenicidad, mientras que, los péptidos basados en L1, tienen una limitada capacidad de protección cruzada. Así, de este modo, el polipéptido inmunogénico en concordancia con la presente invención, permite la producción de vacunas contra un amplio rango de genotipos de HPV, de una forma particular, de genotipos de HPV de alto riesgo.

45 De una forma adicional, la presente invención, se refiere a un polinucleótido el cual codifica al polipéptido inmunogénico en concordancia con la presente invención.

50 Los polinucleótidos de la presente invención, pueden contener, de una forma adicional, así mismo, también, otras secuencias de ácido nucleico adicionales. De una forma específica, los polinucleótidos de la presente invención, pueden codificar proteínas de fusión, en donde, una pareja de la proteína de fusión es un polipéptido el cual se codifica mediante una secuencia de ácido nucleico, según se ha citado arriba. Tales tipos de proteínas de fusión, pueden comprender, como una parte adicional, secuencias de péptidos para efectuar un seguimiento de control de la expresión (tales como, por ejemplo, las consistentes proteínas fluorescentes verdes, amarillas, azules o rojas, la fosfatasa alcalina, y por el estilo), o los denominados "tags" (etiquetas o marcajes), los cuales pueden servir como un marcador detectable, o como una medida auxiliar, para los propósitos de purificación. Los tags (etiquetas o marcajes), para diferentes propósitos, se conocen bien, en el arte especializado de la técnica y éstos comprenden a los FLAG-tags, 2-histidina-tags, y MYC-tags, y por el estilo.

60 El término "polinucleótido", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a una molécula de ácido nucleico, lineal o circular. Éste abarca a las moléculas de DNA así como a las moléculas de RNA. El polinucleótido de la presente invención, se proveerá, de una forma preferible, bien ya sea como un polinucleótido aislado (es decir, aislado a partir de su contexto natural), o bien en una forma genéticamente modificada. El término en cuestión, abarca tanto a los polinucleótidos individuales, así como también a los polinucleótidos de doble hebra. De una forma adicional, se encuentran comprendidos así mismo, también, los polinucleótidos químicamente modificados, incluyendo a los polinucleótidos de origen natural, tales como los

consistentes en los polinucleótidos glicosilados o en los polinucleótidos metilados, o en los derivados artificialmente modificados, tales como los consistentes en los polinucleótidos biotinilados. El polinucleótido de la presente invención, se caracteriza por el hecho de que, éste, codificará a un polipéptido tal como el que polipéptido al cual se le ha hecho referencia anteriormente, arriba, en este documento de solicitud de patente. El polinucleótido, tiene, de una forma preferible, una secuencia nucleotídica específica, de la forma la cual se ha mencionado anteriormente, arriba, en este documento de solicitud de patente. De una forma adicional, debido a la degeneración del código genético, se abarcan polinucleótidos, los cuales codifican a una secuencia específica de aminoácidos, de la forma la cual reza anteriormente, arriba, en este documento de solicitud de patente.

De una forma adicional, el término "polinucleótido", tal y como éste se utiliza en concordancia con la presente invención, abarca, de una forma adicional, a las variantes de los polinucleótidos específicos anteriormente mencionados, arriba, en este documento de solicitud de patente. Tales tipos de variantes, pueden representar ortólogos, parálogos u otros homólogos del polinucleótido de la presente invención. Las variantes de polinucleótidos, comprenden, de una forma preferible, una secuencia de ácido nucleico, caracterizada por el hecho de que, la secuencia de ácido nucleico en cuestión, puede derivarse de las secuencias de ácido nucleico específicas, anteriormente mencionadas, arriba, en este documento de solicitud de patente, mediante la sustitución de por lo menos una sustitución, una adición y / o una supresión de un nucleótido, en donde, la secuencia de ácido nucleico variante, codificará, todavía, a un polipéptido el cual tenga una estructura de la forma la cual se encuentra especificada en las reivindicaciones. Las variantes, abarcan así mismo, también, a polinucleótidos los cuales comprenden una secuencia de ácido nucleico, la cual es capaz de hibridar a las secuencias específicas de ácidos nucleicos, de una forma preferible, bajo unas rigurosas condiciones de hibridación. Estas rigurosas condiciones de hibridación, son conocidas, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y éstas pueden encontrarse, en *Current Protocols in Molecular Biology*, - *Protocolos Actuales en Biología Molecular* -, John Wiley & Sons, N. Y. (1989), 6.3.1 - 6.3.6. Un ejemplo preferido de condiciones rigurosas de hibridación, son las condiciones de hibridación en 6 x tampón de cloruro sódico / citrato sódico (= SSC - [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a sodium chloride / sodium citrate] -), a una temperatura de aprox. 45 °C, seguido de una o más etapas de lavado en 0,2 x SSC, 0,1 % SDS, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 50 °C hasta los 65 °C. El operario experto en el arte especializado de la técnica, es conocedor del hecho consistente en que, estas condiciones de hibridación, difieren, en dependencia del tipo de ácido nucleico y, por ejemplo, cuando se encuentran presentes disolventes orgánicos, con respecto a la temperatura y a la concentración del tampón. Así, por ejemplo, a unas "condiciones estándar de hibridación", la temperatura, difiere, en dependencia del tipo de ácido nucleico, a una temperatura correspondiente a un valor que se encuentre comprendido dentro de unos márgenes, los cuales se encuentren situados entre los 42 °C y los 58 °C, en tampones acuosos, los cuales tengan una concentración de 0,1 a 5 x SSC (pH 7,2). En el caso en el que, en el tampón anteriormente mencionado, arriba, se encuentre presente un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, la formamida, a una concentración del 50 %, entonces, la temperatura, bajo condiciones estándar, es de un valor de aprox. 42 °C. Las condiciones de hibridación, para los híbridos de DNA : DNA son, de una forma preferible, por ejemplo, las correspondientes a un valor de 0,1 x SSC y una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 20 °C hasta los 45 °C, de una forma preferible, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 30 °C hasta los 45 °C. Las condiciones de hibridación, para los híbridos de DNA : RNA son, de una forma preferible, por ejemplo, las correspondientes a un valor de 0,1 x SSC y una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 30 °C hasta los 55 °C, de una forma preferible, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 45 °C hasta los 55 °C. Las temperaturas de hibridación anteriormente mencionadas, arriba, se determinan, por ejemplo, para un ácido nucleico con aprox. 100 bp (= pares de bases - [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a base pairs] - [también, pb, de sus siglas, en idioma español, correspondientes a pares de bases] -). Los trabajadores expertos en el arte especializado de la técnica, saben como determinar las condiciones de hibridación las cuales se requieren, recurriendo a los libros de texto especializado, tales como los libros de texto los cuales se han mencionado anteriormente, arriba, en este documento de solicitud de patente, o a libros de texto, tales como los siguientes: Sambrook et al., "Molecular Cloning", - *Clonación molecular* -, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989; Hames y Higgins (Ed.) 1985, "Nucleic Acids Hybridization: A Practical Approach", - *Hibridación de ácidos nucleicos: Una propuesta práctica de procedimiento* -, IRL Press at Oxford University Press, Oxford; Brown (Ed.) 1991, "Essential Molecular Biology: A Practical Approach", - *Biología molecular esencial: Una propuesta práctica de procedimiento* -, IRL Press at Oxford University Press, Oxford. De una forma alternativa, las variantes de polinucleótido, son susceptibles de poderse obtener mediante técnicas basadas en PCR, tales como las consistentes en la amplificación de DNA a base de cebadores de oligonucleótidos, combinada, tal como, por ejemplo, mediante la utilización de cebadores degenerados, contra los dominios conservados de los polipéptidos de la presente invención. Los dominios conservados de la presente invención, pueden identificarse mediante la comparación de secuencias de la secuencia de ácido nucleico del polinucleótido o de la secuencia de aminoácidos del polipéptido de la presente invención, con secuencias de otras familias de enzimas, a las cuales se les hace referencia, en concordancia con la presente invención.

Los oligonucleótidos apropiados como cebadores de PCR, así como las condiciones apropiadas para llevar a cabo la PCR, se encuentran descritos en los Ejemplos, los cuales acompañan a este documento de solicitud de patente. Como molde, puede utilizarse DNA ó cDNA, procedente de bacterias, de hongos, de plantas o de animales. De una forma adicional, las variantes, incluyen a los polinucleótidos los cuales comprenden secuencias de ácido nucleico, las cuales son idénticas a las secuencias de aminoácidos específicas, a las cuales se les hace referencia aquí, en este documento de solicitud de patente, en un porcentaje de por lo menos un 70 %, en un porcentaje de por lo menos un 75 %, en un porcentaje de por lo menos un 80 %, en un porcentaje de por lo menos un 85 %, en un porcentaje de por lo menos un 90 %, en un porcentaje de por lo menos un 95 %, en un porcentaje de por lo menos un 98 %, ó en un porcentaje de por lo menos un 99 %. De una forma adicional, se incluyen también a los polinucleótidos los cuales comprenden secuencias de ácido nucleico, que codifican a secuencias de aminoácidos, las cuales son idénticas, a las secuencias de aminoácidos específicas, a las cuales se les hace referencia aquí, en este documento de solicitud de patente, en un porcentaje de por lo menos un 70 %, en un porcentaje de por lo menos un 75 %, en un porcentaje de por lo menos un 80 %, en un porcentaje de por lo menos un 85 %, en un porcentaje de por lo menos un 90 %, en un porcentaje de por lo menos un 95 %, en un porcentaje de por lo menos un 98 %, ó en un porcentaje de por lo menos un 99 %. Los porcentajes de los valores de identidad, se calculan, de una forma preferible, con respecto a la región de la secuencia de nucleótidos o aminoácidos, en su totalidad. Para aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, se encuentra disponible una serie de programas, basada en una gran variedad de algoritmos, para comparar diferentes secuencias. De una forma adicional, los algoritmos de Needleman y Wunsch o de Smith y Waterman, proporcionan uno resultados, los cuales son particularmente fidedignos y de confianza. Con objeto de llevar a cabo los alineamientos de secuencia, debe procederse a utilizar el programa PileUp (Higgins 1989, CABIOS, 5 1989: 151 - 153) o los programas "Gap and BestFit" (Needleman 1970, J. Mol. Biol. 48; 443 - 453 y Smith 198, Adv. Appl. Math. 2: 482-489), los cuales forman parte del paquete de software informático "GCG software packet" de procedencia de Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wisconsin, USA 53711, versión 1991. Debe procederse a determinar los valores de identidad de secuencia, los cuales se han descrito anteriormente, arriba, en porcentaje (%), de una forma preferible, mediante la utilización del programa GAP, con respecto a la región de la secuencia en su totalidad, mediante los siguientes ajustes: Peso del hueco o vacío: 50, Peso de la longitud: 3, Pomedio de coincidencias: 10.000 y promedio de desajustes o no coincidencias 0,000, ajustes éstos, los cuales, a menos de que se especifique de otro modo, deberán utilizarse siempre para los alineamientos de las secuencias.

De una forma adicional, la presente invención, se refiere a una vacuna, la cual comprende el polipéptido inmunogénico en concordancia con la presente invención.

El término "vacuna", tal y como éste se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, se refiere a una composición, la cual, cuando ésta se suministra a un animal, de una forma preferible, a un ser humano, provoca una repuesta inmune contra varios genotipos del HP. Así, de este modo, la administración de dicha vacuna, estimularía el sistema inmune, y establecería o mejoraría la inmunidad contra la infección mediante varios genotipos de HPV. De una forma preferible, la vacuna en concordancia con la presente invención, permite el establecimiento o la mejora de la inmunidad, contra una infección por virus del papiloma humano, de los genotipos 16, 18, 31, 45 y 58. De una forma preferible, la vacuna en concordancia con la presente invención, permite así mismo, también, el establecimiento o la mejora de la inmunidad contra la infección por los virus del papiloma humano, de los genotipos 6, 52, 2, 27, 57 y / u 11. Deberá entenderse el hecho de que, la vacuna en concordancia con la presente invención, puede comprender componentes adicionales.

Un componente adicionalmente preferido de la presente invención, es el consistente en un adyuvante. Los adyuvantes, son compuestos los cuales pueden mejorar, de una forma adicional, la respuesta inmune del huésped, cuando éstos se administran conjuntamente con los polipéptidos inmunogénicos. Se conoce el hecho, en el arte especializado de la técnica, de que, los adyuvantes, pueden actuar como surfactantes o tensioactivos, los cuales fomentan la concentración de polipéptidos inmunogénicos, en una gran área de superficie, o que éstos pueden tener unas propiedades inmunoestimulantes.

Los adyuvantes preferidos, en el contexto de la presente invención, son los muramil dipéptidos, las saponinas, tales como las consistentes en las QS21 y Quil A, el monofosforil lípido A, las mezcla de aceites minerales y / tensioactivos o surfactantes (tal como, por ejemplo, la Montanida), el hidróxido de aluminio, el fosfato de aluminio, la hidroxiapatita, el adyuvante de Freund, completo y / o incompleto, o las citocinas, tales como las interleucinas, las quimiocinas derivadas de macrófagos, las proteínas de unión del complemento, y el factor de necrosis tumoral (bien ya sea libres, o bien ya sea fusionadas a la proteína matriz), y los portadores o soportes microbianos vivos, aprobados para el uso humano, tales como los consistentes en la cepa viva, atenuada, de *Salmonella enterica* serovar Typhimurium.

De una forma adicional, la presente revelación de la invención, se refiere al uso del polipéptido inmunogénico en concordancia con la presente invención, para la preparación de una vacuna, para la inmunización de un sujeto, contra la infección por HPV.

De una forma preferible, el citado sujeto, es un animal, siendo, el sujeto en cuestión, de una forma preferible, un animal vertebrado, y siendo, el sujeto en cuestión, de una forma todavía más preferible, un mamífero, y siendo, el citado sujeto, de la forma más preferible, un humano. De una forma preferible, la inmunización del citado sujeto, establece o mejora la inmunidad del sujeto en cuestión, a varios genotipos del HPV, según se hace referencia, en cualquier otro lugar, en este documento de solicitud de patente. Se entenderá así mismo, también, el hecho consistente en que, el polipéptido inmunogénico en concordancia con la presente invención, o que la vacuna en concordancia con la presente invención, deberá administrarse, al citado sujeto, para la inmunización. Tal tipo de administración, puede realizarse mediante cualquier tipo de procedimiento, el cual se considere apropiado, tal como el consistente en una administración oral, o en una administración parenteral.

De una forma adicional, la presente revelación, se refiere a un procedimiento para producir un anticuerpo contra el polipéptido inmunogénico en concordancia con la presente invención, el cual comprende las siguientes etapas:

- a) proporcionar el polipéptido inmunogénico en concordancia con la presente invención;
- b) inmunizar a un huésped, con el citado polipéptido inmunogénico, y
- c) recolectar el anticuerpo contra el citado polipéptido inmunogénico.

De una forma preferible, el huésped, se sacrificará después de que se haya llevado a cabo el procedimiento. Deberá entenderse el hecho consistente en que, tal tipo de procedimiento, no considera como siendo un procedimiento para el tratamiento de cuerpo del humano o del animal.

El "huésped", en el contexto de la presente invención, puede ser cualquier tipo de huésped el cual se considere como siendo apropiado. De una forma preferible, el huésped, se trata de un huésped no humano. El huésped preferido, para la producción de anticuerpos monoclonales, es el consistente en un ratón o en un conejo. Un huésped para la producción de anticuerpos policlonales, se selecciona, de una forma preferible, de entre el grupo consistente en los conejos, en los ratones, en los pollos, en las cabras, en los conejillos de indias, en los hámsters, en los caballos, en las ratas, o en las ovejas.

Los anticuerpos contra el polipéptido inmunogénico en concordancia con la presente invención, puede prepararse mediante procedimientos los cuales son bien conocidos, utilizando el polipéptido inmunogénico como un antígeno. De una forma preferible, el citado anticuerpo, es un anticuerpo monoclonal.

En una revelación adicional de la presente invención, el citado anticuerpo monoclonal, se produce mediante la línea celular de hibridoma, la cual se depositó en el banco de microorganismos y cultivos celulares alemán, "German Collection of Microorganisms and Cell Cultures" (DSMZ), Braunschweig, Alemania, en fecha 27 de Noviembre del año 2008, con el número de depósito DSM ACC2983, en concordancia con el Tratado de Budapest Treaty, ó un fragmento de ésta (de una forma preferible, los fragmentos F(ab)2, F(ab')2, Fab, F(ab'), Dab, Fv, sFv, scFv, ó Fc), ó el fragmento del citado anticuerpo monoclonal, producido por la línea celular de hibridoma, el cual se depositó en el banco de microorganismos y cultivos celulares alemán "German Collection of Microorganisms and Cell Cultures" (DSMZ), Braunschweig, Alemania, en fecha 27 de Noviembre del año 2008, con el número de depósito DSM ACC2984, en concordancia con el Tratado de Budapest, ó un fragmento de éste (de una forma preferible, los fragmentos F(ab)2, F(ab')2, Fab, F(ab'), Dab, Fv, sFv, scFv, ó Fc). Al anticuerpo monoclonal producido por la línea celular de hibridoma, la cual se ha depositado en el banco de microorganismos y cultivos celulares alemán, "German Collection of Microorganisms and Cell Cultures" (DSMZ), Braunschweig, Alemania, en fecha 27 de Noviembre del año 2008, con el número de depósito DSM ACC2983, se le hace también, referencia, aquí, en este documento de solicitud de patente, como K4L2(20-38)4.1B. Al anticuerpo monoclonal producido por la línea celular de hibridoma, la cual se depositó en el banco de microorganismos y cultivos celulares alemán "German Collection of Microorganisms and Cell Cultures" (DSMZ), Braunschweig, Alemania, en fecha 27 de Noviembre del año 2008, con el número de depósito DSM ACC2984, se le hace también referencia, aquí, en este documento de solicitud de patente, como K18L2(20-38)XIII.5G.

Se contempla así mismo, también, mediante la revelación de la presente invención, el hecho de que, el anticuerpo, sea un anticuerpo de cadena individual, un anticuerpo recombinante, humano o humanizado, o un anticuerpo primatizado, quimerizado o un fragmento del anticuerpo en concordancia con la presente invención.

Se encuentra también comprendida, así mismo, también, mediante el procedimiento de la revelación de la presente invención, anteriormente mencionado, arriba, la producción de un anticuerpo sintético, de un fragmento de anticuerpo, tal como el consistente en los fragmentos F(ab)2, F(ab')2, Fab, F(ab'), Dab, Fv, sFv, scFv, ó Fc, o un derivado químicamente modificado de uno cualquiera de éstos. El anticuerpo en cuestión, puede pertenecer a cualquier clase de inmunoglobulina, incluyendo a las IgM, IgG, IgD, IgE, IgA, ó a las subclases IgG (tales como las consistentes en las IgG1, IgG2, IgG2a, IgG2b, IgG3 ó IgGM).

Cómo producir y recolectar los anticuerpos y fragmentos anteriormente mencionados, arriba, es bien conocido en el arte especializado de la técnica. Los anticuerpos y los fragmentos de éstos, pueden obtenerse mediante la utilización de procedimientos, los cuales se describen, por ejemplo, por parte de Harlow y Lane, en "Antibodies, A Laboratory Manual", - Anticuerpos, Un manual de laboratorio -, CSH Press, Cold Spring Harbor, 1988. Los anticuerpos monoclonales, pueden prepararse mediante técnicas las cuales se describieron, originalmente, por parte de Köhler and Milstein, en Nature 256 (1975), 495, y por Galfré, en Meth. Enzymol. 73 (1981), 3, técnicas éstas, las cuales comprenden la fusión de células de mieloma del ratón, a células esplénicas derivadas de mamíferos inmunizados. Se contempla así mismo, también, el hecho consistente en que, los anticuerpos monoclonales, se producen mediante la fusión de células de mieloma con células B, procedentes de conejos, que han sido inmunizados mediante el antígeno deseado.

Deberá entenderse el hecho consistente en que, el anticuerpo producido por el procedimiento anteriormente mencionado, arriba, deberá unirse, de una forma específica, al polipéptido inmunogénico en concordancia con la presente invención. La unión específica, puede someterse a test de ensayo, mediante varias técnicas conocidas en el arte especializado de la técnica. De una forma preferible, el anticuerpo producido mediante el procedimiento anteriormente mencionado, arriba, debe unirse, de una forma específica, al polipéptido L2 ó fragmento de éste. De una forma más preferible, el citado anticuerpo, deberá unirse, de una forma específica, al polipéptido L2 ó fragmento de éste, cuando éste se encuentre comprendido por el polipéptido inmunogénico en concordancia con la presente invención (ligado al polipéptido matriz), y así, de este modo, cuando éste se encuentra presente en una estructura limitada o restringida. Así, de este modo, el anticuerpo en concordancia con la presente invención, no se unirá, de una forma específica, a las partes del polipéptido inmunogénico las cuales se derivan del polipéptido matriz.

El procedimiento anteriormente mencionado, arriba, y el cual se revela aquí, en este documento de solicitud de patente, permite la producción de un anticuerpo, contra el virus del papiloma humano. De una forma preferible, el citado anticuerpo, se une al polipéptido L2, ó a los fragmentos de éste, de varios genotipos del HPV. De una forma preferible, el citado anticuerpo, se une al polipéptido L2, ó a los fragmentos de éste, de los genotipos del HPV, 16, 18, 31, 45 y 58. De una forma preferible, el anticuerpo en cuestión, se une así mismo, también, al polipéptido L2, ó a los fragmentos de éste, de los genotipos del HPV, 52, 2, 27, 57 y / u 11.

La presente revelación, se refiere así mismo, también, a un anticuerpo obtenible / producido, mediante el procedimiento de la presente invención.

El citado anticuerpo de la presente revelación de la invención, se trata, de una forma preferible, de un anticuerpo policlonal y, de una forma más preferible, de un anticuerpo monoclonal.

De la forma más preferible, el anticuerpo de la presente revelación de la invención, es el anticuerpo monoclonal, K4L2(20-38)4.1B (véanse los Ejemplos), producido por la línea celular del hibridoma, la cual se depositó en el banco de microorganismos y cultivos celulares alemán, consistente en el "German Collection of Microorganisms and Cell Cultures" (DSMZ), Braunschweig, Alemania, en fecha 27 de Noviembre del año 2008, con el número de depósito DSM ACC2983, en concordancia con el Tratado de Budapest, ó un fragmento de ésta (de una forma preferible, los fragmentos, F(ab)2, F(ab')2, Fab, F(ab'), Dab, Fv, sFv, scFv, ó Fc), ó el fragmento en concordancia con la presente invención, es el anticuerpo monoclonal K18L2(20-38)XIII.5G (véanse los Ejemplos), la cual se depositó en el banco de microorganismos y cultivos celulares alemán, consistente en el "German Collection of Microorganisms and Cell Cultures (DSMZ), Braunschweig, Alemania, en fecha 27 de Noviembre del año, 2008, con el número de depósito DSM ACC2984, en concordancia con el tratado de Budapest, o un fragmento de ésta (de una forma preferible, los fragmentos F(ab)2, F(ab')2, Fab, F(ab'), Dab, Fv, sFv,scFv, ó Fc).

Los anticuerpos en concordancia con la presente invención, pueden utilizarse, por ejemplo, para la inmunoprecipitación y la inmunolocalización de los polipéptidos inmunogénicos de la presente invención, así como para controlar y supervisar la presencia de los citados polipéptidos variantes; así, por ejemplo, la para la diagnosis de la infección por HPV, de una forma particular, para la diagnosis de la infección mediante los genotipos de HPV 16, 18, 31, 45 y / ó 58. De una forma preferible, la citada diagnosis, se lleva a cabo procediendo a determinar la cantidad (o la presencia) del polipéptido L2, en una muestra biológica, procedente de un sujeto sospechoso de haberse infectado mediante los genotipos de HPV 16, 18, 31, 45 y / ó 58 (tal como, por ejemplo, en un "Pap smear" - [Prueba de Papanicolau] -). La presencia del polipéptido L2 (o de cantidades incrementadas del polipéptido L2, comparado con una cantidad de referencia, tal como, por ejemplo, la cantidad del citado polipéptido en una muestra procedente de un sujeto, no infectado con el HPV), indica la infección por HPV, mientras que, la ausencia del polipéptido L2 (o de cantidades disminuidas del polipéptido L2, en comparación con una cantidad de referencia, tal como, por ejemplo, la cantidad del citado polipéptido, en una muestra de un sujeto no infectado con el HPV), indica el hecho de que, el citado sujeto, no se encuentra infectado con el HPV.

De una forma adicional, los anticuerpos en concordancia con la presente invención, pueden utilizarse para la preparación de una composición farmacéutica, para la inmunización pasiva contra varios genotipos del HPV, de una forma particular, contra los genotipos de HPV 15, 18, 31, 45 y / ó 58. Para la inmunización pasiva, el anticuerpo en

concordancia con la presente revelación de la invención, se administra, a un sujeto, con objeto de proteger al citado sujeto, contra la infección de varios genotipos del HPV y / o para tratar una infección existente, por los genotipos de HPV 16, 18, 31, 45 ó 58.

5 Así mismo, también, el anticuerpo de la presente revelación de la invención, puede utilizarse para la producción de anticuerpos anti-idiotípicos. Un "anticuerpo anti-idiotípico", en el contexto de la siguiente revelación de la invención, es un anticuerpo, el cual se une, de una forma específica, a la región idiotípica de un anticuerpo en concordancia con la presente revelación de la invención, o un fragmento de ésta. La región idiotípica del anticuerpo en concordancia con la presente revelación de la invención (o un fragmento de ésta) es, de una forma preferible, la
10 única parte de su región variable, la cual se une, de una forma específica, al polipéptido inmunogénico en concordancia con la presente revelación de la invención. De una forma preferible, el anticuerpo anti-idiotípico en cuestión, es un anticuerpo monoclonal.

15 Los anticuerpos anti-idiotípicos, así como los procedimientos para su producción, se conocen bien, en el arte especializado de la técnica; véase, a dicho efecto, por ejemplo, el documento de patente estadounidense U S 2008 0 127 359, ó el documento de patente estadounidense U S 5 792 455; el trabajo de Dalglish: An anti-idiotypic vaccine for AIDS based on the HIV receptor, - Una vacuna anti-idiotípica para el AIDS (sida), basado en el receptor de HIV - . Ann Ist Super Sanita. 1991; 27(1): 27 - 31, ó el trabajo de Attanasio, publicado en Int Rev Immunol. 1990; 7(1): 109 - 19.

20 De una forma preferible, los citados anticuerpos anti-idiotípicos, se producen mediante a) proporcionar un anticuerpo en concordancia con la presente revelación de la invención (de una forma preferible, un anticuerpo monoclonal, en concordancia con la presente invención, de una forma preferible, el K4L2(20-38)4.1B, ó un fragmento de éste, ó el K18L2(20-38)XIII.5G, ó un fragmento de éste), b) inmunizar un huésped, mediante el citado anticuerpo, y c),
25 recolectar el anticuerpo anti-idiotípico resultante.

De una forma correspondientemente en concordancia con ello, la presente revelación de la invención, se refiere así mismo, también, a un procedimiento para producir anticuerpos anti-idiotípicos, procediendo a llevar a cabo las anteriormente mencionadas etapas a) y b).

30 De una forma adicional, la presente revelación de la invención, se refiere al uso de la línea celular de hibridoma, la cual se depositó en el banco de microorganismos y cultivos celulares alemán, consistente en el "German Collection of Microorganisms and Cell Cultures" (DSMZ), Braunschweig, Alemania, en fecha 27 de Noviembre del año 2008, con el número de depósito DSM ACC2983, y al uso de la línea celular de hibroma, la cual se depositó en el banco
35 de microorganismos y cultivos celulares alemán, consistente en el "German Collection of Microorganisms and Cell Cultures" (DSMZ), Braunschweig, Alemania, en fecha 27 de Noviembre del año 2008, con el número de depósito DSM ACC2984, para la producción de un anticuerpo monoclonal, el cual se une, de una forma específica, al péptido L2 (según se describe aquí, en este documento de solicitud de patente).

40 Finalmente, la presente revelación de la invención, se refiere así mismo, también, a la línea celular de hibridoma, la cual se depositó en el banco de microorganismos y cultivos celulares alemán, consistente en el "German Collection of Microorganisms and Cell Cultures" (DSMZ), Braunschweig, Alemania, en fecha 27 de Noviembre del año 2008, con el número de depósito DSM ACC2983, ó con el número de depósito DSM ACC2984, en concordancia con el
45 tratado de Budapest.

Las figuras, muestran:

Figura 1. Péptidos Trx-L2. (A) Representación esquemática de los péptidos L2 del HPV16, examinados en este estudio. L2 aa 1 - 120 1 x (1 x SEQ ID NO: 1 + 1x SEQ ID NO: 24, así, de este modo, los polipéptidos L2, los cuales tienen una secuencia según se muestra en la SEQ ID NO: 1, insertada en el sitio de exposición del polipéptido de tiorredoxina, el cual tiene una secuencia según se muestra en SEQ ID NO: 24), 2 x (SEQ ID NO: 1 (2 x) + SEQ ID NO: 16 (1 x) + SEQ ID NO: 24, así, de este modo, dos fragmentos del polipéptido L2, teniendo, dichos fragmentos, una secuencia según se muestra en la SEQ ID NO: 2, encontrándose ligados, dichos fragmentos, vía un péptido de engarce, el cual tiene una secuencia según se muestra en la SEQ ID NO: 16, insertada en el sitio de exposición de polipéptido de tiorredoxina, el cual tiene una secuencia según se muestra en la SEQ ID NO: 24), 3 x (SEQ ID NO: 1 (3 x) + SEQ ID NO: 16 (2 x) + SEQ ID NO: 24); L2 aa 20 - 38 1 x (SEQ IS NO: 2 + SEQ ID NO: 24), 3 x (SEQ ID NO: 29), 9 x (SEQ ID NO: 30), 15 X (SEQ ID NO: 2 (15 x) + SEQ ID NO: 16 (14 x) + SEQ ID NO: 24); L2 aa 28 - 42 1 x, 4 x, 8 x; L2 aa 56 - 75 1 x, 4 x; L2 aa 64 - 81 1 x, 4 x, 8x; L2 aa 95-115 1 x, 4x , 8x. (B) Ejemplos representativos del análisis de expresión de las construcciones pTrx-L2(20-38)_n, con una multiplicidad de insertos variables del péptido L2, (n). SDS-PAGE (electroforesis en gel de poliacrilamida, con dodecilsulfato - [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis] -), de los lisados bacterianos procedentes de diferentes clones, ordenados en concordancia con la multiplicidad de sus insertos de péptido L2 (20 - 38); la multiplicidad de insertos de péptido (n), de varias proteínas de fusión, y las posiciones de migración de los marcadores de masa molecular, se encuentran indicados en la parte derecha, y en la parte izquierda,

respectivamente. (C) Ejemplos representativos de las proteínas de fusión Trx-L2(20-38)_n purificadas, utilizadas para la inmunización de ratones (1) L2 aa 20 - 38 1x (SEQ IDS NO: 2 + SEQ ID NO: 24), 3 x (SEQ ID NO: 29), 9 x (SEQ ID NO: 30), 15 X (SEQ ID NO: 2 (15 x) + SEQ ID NO: 16 (14 x)+ SEQ ID NO: 24). (D) Comparación de las respuestas inmunes provocadas por el péptido L2 del HPV16 (20 - 38), químicamente conjugado a KLH, mediante el mismo péptido injertado a la Trx, ambos administrados (a razón de 100 µg / dosis), mediante el mismo protocolo de inmunización CFA / IFA, el cual se describe en 'Materials and methods', - Materiales y procedimientos -. Los datos del test de ensayo ELISA, obtenidos mediante la utilización de GST-L2, como antígeno diana, y expresados como valores de A405, se presentan como gráficos de puntos. Se muestra la actividad de unión a L2, de sueros individuales, así como la actividad de unión media, de cada grupo (barras horizontales); KLH y Trx, indican las proteínas de unión no conjugadas, utilizadas como controles negativos. Por favor, tomar debida nota en cuanto al hecho de que, los números, corresponden a las posiciones de aminoácidos del polipéptido L2, según se muestra en la SEQ ID NO: 1. Así, por ejemplo, "L2 (20 - 38)", significa un fragmento del polipéptido L2, según se muestra en la SEQ ID NO: 1, que comprende los aminoácidos 20 a 28 del siguiente polipéptido.

Figura 2. Títulos de anticuerpos de ratones vacunados con fusiones del péptido L2 de Trx. Se utilizó un test de ensayo ELISA de GST-L2, para determinar los títulos de anticuerpos de sueros procedentes de ratones inmunizados tres veces con las fusiones de indicadas de Trx-L2(péptido)_n, para el grupo L2 aa 20 - 38 1 x (SEQ ID NO: 2 + SEQ ID NO: 24), 3 x (SEQ ID NO: 29), 9 x (SEQ ID NO: 30), 15 X (SEQ ID NO: 2 (15 x) + SEQ ID NO: 16 (14 x) + SEQ ID NO: 24) y el grupo Trx-L2 L2 aa 1 - 120 1 x (1 x SEQ ID NO: 1 +1 x SEQ ID NO: 24), 2 x (SEQ ID NO: 1 (2 x)+ SEQ ID NO: 16 (1 x)+ SEQ ID NO: 24), 3 x (SEQ ID NO: 1 (3 x)+ SEQ ID NO: 16 (2 x) + SEQ ID NO: 24); L2 aa 28 - 42 1 x, 4 x, 8 x; L2 aa 56 - 75 1x, 4x; L2 aa 64 - 81 1x, 4 x, 8 x; L2 aa 95 - 115 1 x, 4 x, 8 x (100 µg de cada uno de ellos, correspondientes a 1,7 - 4,3 nmol de proteína, en dependencia del tamaño del inserto del péptido; los valores de n, se muestran en el eje x), administrados mediante el protocolo de inmunización CFA / IFA, y que se describe en 'Materials and methods', - Materiales y procedimientos -. Los sueros procedentes de ratones inmunizados mediante la proteína matriz de Trx, únicamente (no mostrada en la figura), se utilizaron como control negativo, y se ensayaron en paralelo, en cada juego de ELISAs. Los títulos de unión, se proporcionan como los recíprocos de las soluciones anti-suero máximas, los cuales proporcionaron los valores A405, más altos que la absorbancia media, más dos desviaciones estándar de los sueros procedentes de la Trx matriz, únicamente. Los datos, se presentan como gráficos de puntos de los log 10 de los títulos; las barras horizontales, representan la media geométrica de los títulos, para cada uno de los subgrupos indicados de antisuero de Trx-L2. Los valores de P, en cada panel, indican la significancia estadística de las diferencias entre las respuestas inmunes inducidas por las fusiones de monopeptidos y multipéptido Trx-L2, en cada grupo.

Figura 3. Neutralización de la infección por HPV 16, mediante antisueros del péptido Trx-L2. Se procedió a analizar diluciones de antisuero, cultivados, contra las fusiones de multipéptidos y multipéptido Trx-L2, que se muestran en la figura 2, en cuanto a su capacidad para bloquear la infección de células 293TT, mediante el pseudovirus del HPV16, utilizando la actividad fosfatasa alcalina secretada (SEAP - [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a secreted alkaline phosphatase] -), como lectura. La eficacia de neutralización, se determinó en relación con la de los controles tratados en falso (0 % de neutralización), y controles HPV16 L1-específicos, tratados con mAb (100 % de neutralización), los cuales se llevaron a cabo en paralelo, en cada ensayo (véase, a dicho efecto, para mayores detalles, 'Materials and methods', - Materiales y procedimientos). Los datos para las formas de polipéptido y de polipéptidos agregados, de cada inmunógeno de Trx-L2, L2 aa 20 - 38 1 x (SEQ ID NO: 2 + SEQ ID NO: 24), 3 x (SEQ ID NO: 29), 9 x (SEQ ID NO: 30), 15X (SEQ ID NO: 2 (15 x) + SEQ ID NO: 16 (14 x)+ SEQ ID NO: 24); L2 aa 28 - 42 1 x, 4 x, 8 x; L2 aa 56 - 75 1 x, 4 x; L2 aa 64 - 81 1 x, 4 x, 8 x y L2 aa 95 - 115 1 x, 4 x, 8 x, se expresan como los recíprocos de la dilución máxima, de la dilución máxima que provoca un porcentaje ≥ 70 % de neutralización. Las medias geométricas de los títulos, y los intervalos de coincidencia del 95 %, para cada grupo de antisueros anti-péptido Trx-L2, más los anti-Trx-L2(1 - 120) 1 x (1 x SEQ ID NO: 1 +1 x SEQ ID NO: 24), 2 x (SEQ ID NO: 1 (2 x)+ SEQ ID NO: 16 (1 x)+ SEQ ID NO: 24), 3 x (SEQ ID NO: 1 (3 x)+ SEQ ID NO: 16 (2 x)+ SEQ ID NO: 24) de referencia, se representan a gran escala.

Figura 4. Neutralización cruzada de los pseudoviriones de HPV 31, 45 y 58. Se procedió a ensayar las actividades de neutralización cruzada de los subconjuntos indicados de antisueros del péptido Trx-L2, a una dilución fija de 1 : 200, contra tres pseudoviriones heterólogos (HPV 31, 45 y 58), más el tipo HPV16 cognado (análogo). Células 293TT tratadas en falso, y células tratadas con anticuerpos neutralizantes tipo-específicas, sirvieron como controles positivos, respectivamente (véase, a dicho efecto, la figura 3), la leyenda y 'Materials and methods', - Materiales y procedimientos -, para los detalles. Los datos acumulados para monopeptidos y multipéptidos, se encuentran representados, para cada inmunógeno, excepto para Trx-L2 aa 20-38 1x (SEQ IS NO: 2 + SEQ ID NO: 24), 3 x (SEQ ID NO: 29), 9 x (SEQ ID NO: 30), 15 X (SEQ ID NO: 2 (15 x) + SEQ ID NO: 16 (14 x)+ SEQ ID NO: 24), la única para la cual se observó una tendencia hacia un incremento de multiplicidad del péptido, en la actividad cruzada; éstos se representan como la media plus SD (valor medio más desviación estándar), de los valores de neutralización para varios sueros de péptidos de Trx-L2, con relación a aquéllos obtenidos mediante los anticuerpos específicos del tipo HPV.

Figura 5. Neutralización de pseudoviriones homólogos y heterólogos, mediante antisueros de Trx-L2(20-38)n.

Se procedió a valorar los antisueros neutralizantes de HPV 16 procedentes de cada grupo de antígenos de Trx-L2(20-38)n (n = 1, 3, 9, 15) 1 x (SEQ ID NO: 2 + SEQ ID NO: 24), 3x(SEQ ID NO: 29), 9x(SEQ ID NO: 30), 15x (SEQ IS NO: 2 (15x) + SEQ ID NO: 16 (14 x) + SEQ ID NO: 24), contra los pseudoviriones homólogos (HPV16) y heterólogos (HPV 18, 31, 45, 58) (véase, a dicho, efecto, para mayores detalles, 'Materials and methods', - Materiales y procedimientos, y la leyenda de la figura 3).

Figura 6. Comparación de las secuencias de la región L2(20 - 38) de los tipos de HPV examinados.

Se procedió a llevar a cabo, un alineamiento múltiple de secuencias, mediante el programa CLUSTAL W [30]; los aminoácidos idénticos a aquéllos de los del tipo HPV16 cognado, se indican mediante puntos. Las sustituciones conservativas y no conservativas, se muestran mediante caracteres estándar y en negrita, respectivamente., las sustituciones no conservativas que acontecen únicamente en uno de los cinco tipos de HPV examinados, se encuentran enmarcados en un recuadro.

Figura 7. Títulos de neutralización de sobrenadantes de anticuerpos monoclonales contra los aa 20 – 31 procedentes de la proteína HPV16 L2

La concentración de IgG en sobrenadantes, se ajustó a un valor de 0,6 µg / ml, y el título, se definió como la última dilución la cual puede proteger contra un porcentaje del 70 % de la infección por pseudoviriones. No existen grandes diferencias en la capacidad de neutralización de los anticuerpos # 4 (K4L2(20-38)4.1B) y # 18 (K18L2(20-38)XIII.5G), excepto en cuanto a lo referente a la neutralización del HPV31. El anticuerpo # 18, puede neutralizar la infección mediante un reducido título, pero, el anticuerpo # 4, es incapaz de neutralizar la infección, incluso a un reducido factor de dilución. Los anticuerpos # 8 y # 1, pueden neutralizar únicamente al HPV16. El anticuerpo # 1, puede neutralizar al HPV16, mediante un título mayor.

Figura 8. Epítomos de identificación, reconocidos mediante la neutralización (enmarcados en recuadros), y anticuerpos no neutralizantes.

Se procedió a someter a tests de ensayo los diferentes anticuerpos monoclonales cultivados contra las diferencias regiones del extremo N-terminal del HPV16, en cuanto a lo referente a su reactividad, con un conjunto de péptidos de solapamiento (aminoácidos 1 - 15, 5 - 19, 106 - 120) en un test de ensayo ELISA. La totalidad de los cuatro anticuerpos de neutralización, muestran un distinto modelo patrón., en la unión a los polipéptidos, el cual es diferente con respecto al modelo patrón de los anticuerpos no neutralizantes. Los dos anticuerpos de neutralización cruzada (K4L2(20-38)4.1B) y # 18 (K18L2(20-38)XIII.5G), están dirigidos contra la región 20 - 38. El anticuerpo # 15, el cual muestra un modelo patrón similar, comparado con el # 18, tiene una afinidad, la cual es aproximadamente 30 veces inferior, a su diana, lo cual explica su fallo o fracaso en neutralizar los pseudoviriones de HPV.

Figura 9. Epítomos para los anticuerpos no neutralizantes, neutralizantes y de neutralización cruzada (K4L2(20-38)4.1B y K18L2(20-38)XIII.5G) en la región 20 - 42 del HPV 16 L2.

El esquema con el patrón de reconocimiento de la totalidad de mAbs aislados contra la región 20 – 42. Los anticuerpos de neutralización cruzada Mab K4L2(20-38)4.1B, reconocen la secuencia aa 21 - 30 SEQ ID NO: 4 y los K18L2(20-38)XIII.5G, reconocen la secuencia aa 22 - 30 SEQ ID NO: 5. El anticuerpo neutralizante anti HPV16 K8L2(28-42)12.4B reconoce la secuencia 32 - 39 SEQ ID NO: 31.

Figura 10. Mapa de epítomos para los anticuerpos de neutralización (K4L2(20-38)4.1B y # 8 (K18L2(20-38)XIII.5G).

Con objeto de determinar los aminoácidos requeridos para unir los dos anticuerpos K4 (A9 y K18 (B), se procedió a llevar a cabo una exploración de rastreo o barrido de la alanina en el péptido. En el anticuerpo # 4, los cinco aminoácidos xTCKxxxCPxx, son esenciales para el enlace o unión, mientras que, para el K8, únicamente son cruciales los dos residuos de cisteína, para el enlace o unión, si bien, no obstante, los residuos restantes, podrían contribuir al enlace o unión.

Figura 11. Ensayo de neutralización de los pseudoviriones HPV 16 y HPV 31, con proteínas L2 modificadas.

Para determinar el hecho de por qué los anticuerpos # 4 (K4L2(20-38)4.1B) y # 18 (K18L2(20-38)XIII.5G) tienen diferentes habilidades para neutralizar el HPV 31, se procedió a someter a test de ensayo, partículas híbridas compuestas por HPV 16 L1 HPV 31 L2, y viceversa. De una forma adicional, se procedió a modificar el correspondiente epítopo, en HPV 31, HPV 31, reconocido por los K4 y K18. Los resultados obtenidos, indican el hecho de que, la capacidad de los anticuerpos (K4L2(20-38)4.1B) y # 18 (K18L2(20-38)XIII.5G), para neutralizar, depende de la secuencia del epítopo, ya que, los pseudoviriones HPV 31 L1 / 16 L2, pueden neutralizarse mediante ambos anticuerpos. Procediendo a modificar la serina, en la posición 30, convirtiéndola en prolina, en la posición 30, se restaura la capacidad para neutralizar los pseudoviriones HPV 31, indicando el hecho de que, este residuo, es importante en la unión o enlace de los anticuerpos.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 El monopeptido (1 x SEQ ID NO: 2) y el multipéptido ((SEQ ID NO: 2 (3 x)+ SEQ ID NO: 16 (2 x)) o los péptidos inmuogénicos 3 x (SEQ ID NO: 2 (3 x) + SEQ ID NO: 16 (2 x)), se insertan en el sitio de exposición de polipéptido de tioredoxina que tiene una secuencia según se muestra en las SEQ ID NO: 493 a SEQ ID NO: 496. Las proteínas de fusión, se producen en células de *E. coli*, se purifican a partir de los extractos celulares, y se utilizan para la inmunización.

10

Tabla 1. Lista de inmunógenos del péptido L2 (y variantes de éste)

- 15 **SEQ ID NO: 33** RGCKQAGTCPPDVINKVEQ
- SEQ ID NO: 34 RGCKASNTCPPDVINKVEQ
- SEQ ID NO: 35 RGCKAAGTCPPDVINKVEQ
- SEQ ID NO: 36 QSCKAAGTCPPDVLNKVEQ
- SEQ ID NO: 37 QSCKAAGTCPPDVVNKVEQ
- SEQ ID NO: 38 QTCKQAGTCPPDVINKVEQ
- SEQ ID NO: 39 QTCKQAGTCPPDVVNKVEQ
- 20 SEQ ID NO: 40 RTCKQAGTCPPDVINKVES
- SEQ ID NO: 41 RTCKQAGTCPPDVINKVEQ
- SEQ ID NO: 42 KGCKASGTCPPDVINKVEQ
- SEQ ID NO: 43 RTCKQSGTCPPDVVPKVEG
- SEQ ID NO: 44 RTCKQAGTCPPDVIPKVEG
- 25 SEQ ID NO: 45 RTCKVTGTCPADVVPKVEG
- SEQ ID NO: 46 RTCKATGTRPADVIPKVEG
- SEQ ID NO: 47 RTCKQSGTCPPDIIPRVEQ
- SEQ ID NO: 48 RTCKQAGTCPPDIIPRLEQ
- SEQ ID NO: 49 RTCKQAGTCPPDIIPRVEQ
- 30 SEQ ID NO: 50 KTCKVAGTCPPDVIPKVEG
- SEQ ID NO: 51 KTCKAAGTCPPDVIPKVEG
- SEQ ID NO: 52 RTCKAAGTCPPDVIPKVEG
- SEQ ID NO: 53 RTCKASGTCPPDVIPKVEG
- SEQ ID NO: 54 STCKAAGTCPADVIPKVEG
- 35 SEQ ID NO: 55 KTCKLSGTCPEDVINKVEQ
- SEQ ID NO: 56 KTCKQSGTCPPDIIPKVEG
- SEQ ID NO: 57 KTCKQAGTCPPDIVPKVEG
- SEQ ID NO: 58 QTCKASGTCPPDVIPKVEG
- SEQ ID NO: 59 KTCKQAGTCPPDVIPKVEG
- 40 SEQ ID NO: 60 QTCKAAGTCPSDIIPKVEH
- SEQ ID NO: 61 QTCKASGTCPPDVIPKVEQ
- SEQ ID NO: 62 QTCKLTGTCPDVIPKVEH
- SEQ ID NO: 63 QTCKAAGTCPSDVINKVEH
- SEQ ID NO: 64 KQCQLGADCPPDVRNKVEG
- 45 SEQ ID NO: 65 AKCQLSGNCLPDVKNKVEA
- SEQ ID NO: 66 AKCQLSGDCLPDVKNKVEA
- SEQ ID NO: 67 RHCALSGTCPPDVKNKVEN
- SEQ ID NO: 68 KHCAGSGTCPELVKNKVEQ
- SEQ ID NO: 69 KTCLQGGDCIPDVKNKFEN
- 50 SEQ ID NO: 70 RSCLQGGDCIPDVQNKFEG
- SEQ ID NO: 71 QTCKATGTCPDVIPKVEG
- SEQ ID NO: 72 KTCKQSGTCPPDVVPKVEG
- SEQ ID NO: 73 RTCKQSGTCPPDVINKVEG
- SEQ ID NO: 74 KTCKQAGTCPSDVINKVEG
- 55 SEQ ID NO: 75 KTCKLSGTCPEDVVNKIEQ
- SEQ ID NO: 76 RTCKQSGTCPPDVVDKVEG
- SEQ ID NO: 77 STCKAAGTCPPDVVNKVEG
- SEQ ID NO: 78 PTCKIAGNCPADIQNKFEN
- SEQ ID NO: 79 PACKISNTCPPDIINKYEN
- 60 **SEQ ID NO: 80** RGCKQAGTCPPD
- SEQ ID NO: 81 RGCKASNTCPPD
- SEQ ID NO: 82 RGCKAAGTCPPD
- SEQ ID NO: 83 QSCKAAGTCPPD

SEQ ID NO: 84 QTCKQAGTCPPD
 SEQ ID NO: 85 RTCKQAGTCPPD
 SEQ ID NO: 86 KGCKASGTCPD
 SEQ ID NO: 87 RTCKQSGTCPPD
 5 SEQ ID NO: 88 RTCKVTGTCPAD
 SEQ ID NO: 89 RTCKATGTRPAD
 SEQ ID NO: 90 KTCKVAGTCPPD
 SEQ ID NO: 91 KTCKAAGTCPPD
 SEQ ID NO: 92 RTCKAAGTCPPD
 10 SEQ ID NO: 93 RTCKASGTCPD
 SEQ ID NO: 94 STCKAAGTCPAD
 SEQ ID NO: 95 KTCKLSGTCPED
 SEQ ID NO: 96 KTCKQAGTCPED
 SEQ ID NO: 97 QTCKASGTCPD
 15 SEQ ID NO: 98 QTCKAAGTCPSD
 SEQ ID NO: 99 QTCKLTGTCPD
 SEQ ID NO: 100 KQCQLGADCPPD
 SEQ ID NO: 101 AKCQLSGNCLPD
 SEQ ID NO: 102 AKCQLSGDCLPD
 20 SEQ ID NO: 103 RHCALSGTCD
 SEQ ID NO: 104 KHCAGSGTCPED
 SEQ ID NO: 105 KTCLQGGDCIPD
 SEQ ID NO: 106 RSCLQGGDCIPD
 SEQ ID NO: 107 QTCKATGTCPD
 25 SEQ ID NO: 108 KTCKQSGTCPPD
 SEQ ID NO: 109 KTCKQAGTCPSD
 SEQ ID NO: 110 STCKAAGTCPPD
 SEQ ID NO: 111 PTCKIAGNCPAD
 SEQ ID NO: 112 PACKISNTCPD
 30 **SEQ ID NO: 113** GCKQAGTCPPD
 SEQ ID NO: 114 GCKASNTCPD
 SEQ ID NO: 115 GCKAAGTCPPD
 SEQ ID NO: 116 SCKAAGTCPPD
 35 SEQ ID NO: 117 TCKQSGTCPSD
 SEQ ID NO: 118 GCKASGTCPD
 SEQ ID NO: 119 TCKQSGTCPPD
 SEQ ID NO: 120 TCKVTGTCPAD
 SEQ ID NO: 121 TCKATGTRPAD
 40 SEQ ID NO: 122 TCKVAGTCPPD
 SEQ ID NO: 123 TCKAAGTCPPD
 SEQ ID NO: 124 TCKASGTCPD
 SEQ ID NO: 125 TCKAAGTCPAD
 SEQ ID NO: 126 TCKLSGTCPED
 45 SEQ ID NO: 127 TCKAAGTCPSD
 SEQ ID NO: 128 TCKLTGTCPD
 SEQ ID NO: 129 QCQLGADCPPD
 SEQ ID NO: 130 KCQLSGNCLPD
 SEQ ID NO: 131 KCQLSGDCLPD
 50 SEQ ID NO: 132 HCALSGTCD
 SEQ ID NO: 133 HCAGSGTCPED
 SEQ ID NO: 134 TCLQGGDCIPD
 SEQ ID NO: 135 SCLQGGDCIPD
 SEQ ID NO: 136 TCKATGTCPD
 55 SEQ ID NO: 137 TCKQAGTCPSD
 SEQ ID NO: 138 TCKIAGNCPAD
 SEQ ID NO: 139 ACKISNTCPD
 60 **SEQ ID NO: 140** CKQSGTCD
 SEQ ID NO: 141 CKASNTCPD
 SEQ ID NO: 142 CKAAGTCPPD
 SEQ ID NO: 143 CKASGTCPD
 SEQ ID NO: 144 CKQSGTCPPD
 SEQ ID NO: 145 CKVTGTCPAD

SEQ ID NO: 146 CKATGTRPAD
 SEQ ID NO: 147 CKVAGTCPPD
 SEQ ID NO: 148 CKAAGTCPAD
 SEQ ID NO: 149 CKLSGTCPED
 5 SEQ ID NO: 150 CKAAGTCPSD
 SEQ ID NO: 151 CKLTGTCPD
 SEQ ID NO: 152 CQLGADCPPD
 SEQ ID NO: 153 CQLSGNCLPD
 SEQ ID NO: 154 CQLSGDCLPD
 10 SEQ ID NO: 155 CALSGTCPDD
 SEQ ID NO: 156 CAGSGTCPED
 SEQ ID NO: 157 CLQGGDCIPD
 SEQ ID NO: 158 CKATGTCPD
 SEQ ID NO: 159 CKQAGTCPSD
 15 SEQ ID NO: 160 CKIAGNCPAD
 SEQ ID NO: 161 CKISNTCPD

SEQ ID NO: 162 GCKQAGTCPP
 SEQ ID NO: 163 GCKASNTCPP
 20 SEQ ID NO: 164 GCKAAGTCPP
 SEQ ID NO: 165 SCKAAGTCPP
 SEQ ID NO: 166 TCKLAGTCPP
 SEQ ID NO: 167 GCKASGTCPP
 SEQ ID NO: 168 TCKQSGTCPP
 25 SEQ ID NO: 169 TCKVTGTCPA
 SEQ ID NO: 170 TCKATGTRPA
 SEQ ID NO: 171 TCKVAGTCPP
 SEQ ID NO: 172 TCKAAGTCPP
 SEQ ID NO: 173 TCKASGTCPP
 30 SEQ ID NO: 174 TCKAAGTCPA
 SEQ ID NO: 175 TCKLSGTCPE
 SEQ ID NO: 176 TCKAAGTCPS
 SEQ ID NO: 177 TCKLTGTCPD
 SEQ ID NO: 178 QCQLGADCPP
 35 SEQ ID NO: 179 KCQLSGNCLP
 SEQ ID NO: 180 KCQLSGDCLP
 SEQ ID NO: 181 HCALSGTCPD
 SEQ ID NO: 182 HCAGSGTCPE
 SEQ ID NO: 183 TCLQGGDCIP
 40 SEQ ID NO: 184 SCLQGGDCIP
 SEQ ID NO: 185 TCKATGTCPD
 SEQ ID NO: 186 TCKQAGTCPS
 SEQ ID NO: 187 TCKIAGNCPA
 SEQ ID NO: 188 ACKISNTCPP
 45
SEQ ID NO: 189 CKLAGTCPP
 SEQ ID NO: 190 CKASNTCPP
 SEQ ID NO: 191 CKAAGTCPP
 SEQ ID NO: 192 CKASGTCPP
 50 SEQ ID NO: 193 CKQSGTCPP
 SEQ ID NO: 194 CKVTGTCPA
 SEQ ID NO: 195 CKATGTRPA
 SEQ ID NO: 196 CKVAGTCPP
 SEQ ID NO: 197 CKAAGTCPA
 55 SEQ ID NO: 198 CKLSGTCPE
 SEQ ID NO: 199 CKAAGTCPS
 SEQ ID NO: 200 CKLTGTCPD
 SEQ ID NO: 201 CQLGADCPP
 SEQ ID NO: 202 CQLSGNCLP
 60 SEQ ID NO: 203 CQLSGDCLP
 SEQ ID NO: 204 CALSGTCPD
 SEQ ID NO: 205 CAGSGTCPE
 SEQ ID NO: 206 CLQGGDCIP
 SEQ ID NO: 207 CKATGTCPD

SEQ ID NO: 208 CKQAGTCPS
 SEQ ID NO: 209 CKIAGNCPA
 SEQ ID NO: 210 CKISNTCPP
SEQ ID NO: 211 DVINKVEQTT
 5 SEQ ID NO: 212 DVINKVEQST
 SEQ ID NO: 213 DVINKVEQKT
 SEQ ID NO: 214 DVLNKVEQTT
 SEQ ID NO: 215 DVVNKVEQTT
 SEQ ID NO: 216 DVINKVESTT
 10 SEQ ID NO: 217 DVINKVEQNT
 SEQ ID NO: 218 DVVPKVEGDT
 SEQ ID NO: 219 DVIPKVEGDT
 SEQ ID NO: 220 DIIPRVEQNT
 SEQ ID NO: 221 DIIPRLEQNT
 15 SEQ ID NO: 222 DIIPRVEQDT
 SEQ ID NO: 223 DVIPKVEGTT
 SEQ ID NO: 224 DIIPKVEQKT
 SEQ ID NO: 225 DVIPKVEGST
 SEQ ID NO: 226 DIIPKVEHNT
 20 SEQ ID NO: 227 DVIPKVEQNT
 SEQ ID NO: 228 DVIPKVEHNT
 SEQ ID NO: 229 DVINKVEHTT
 SEQ ID NO: 230 DVRNKVEGTT
 SEQ ID NO: 231 DVKNKVEADT
 25 SEQ ID NO: 232 DVKNKVEANT
 SEQ ID NO: 233 DVKNKVENNT
 SEQ ID NO: 234 DVKNKVEQTT
 SEQ ID NO: 235 DVKNKFENST
 SEQ ID NO: 236 DVQNKFEQNT
 30 SEQ ID NO: 237 DIQNKIEQTT
 SEQ ID NO: 238 DVIKRYEQTT

SEQ ID NO: 239 VINKVEQTT
 SEQ ID NO: 240 VINKVEQST
 35 SEQ ID NO: 241 VINKVEQKT
 SEQ ID NO: 242 VLNKVEQTT
 SEQ ID NO: 243 VVNKVEQTT
 SEQ ID NO: 244 VINKVESTT
 SEQ ID NO: 245 VINKVEQNT
 40 SEQ ID NO: 246 VVPKVEGDT
 SEQ ID NO: 247 VIPKVEGDT
 SEQ ID NO: 248 IIPRVEQNT
 SEQ ID NO: 249 IIPRLEQNT
 SEQ ID NO: 250 IIPRVEQDT
 45 SEQ ID NO: 251 VIPKVEGTT
 SEQ ID NO: 252 IIPKVEQKT
 SEQ ID NO: 253 VIPKVEGST
 SEQ ID NO: 254 IIPKVEHNT
 SEQ ID NO: 255 VIPKVEQNT
 50 SEQ ID NO: 256 VIPKVEHNT
 SEQ ID NO: 257 VINKVEHTT
 SEQ ID NO: 258 VRNKVEGTT
 SEQ ID NO: 259 VKNKVEADT
 SEQ ID NO: 260 VKNKVEANT
 55 SEQ ID NO: 261 VKNKVENNT
 SEQ ID NO: 262 VKNKVEQTT
 SEQ ID NO: 263 VKNKFENST
 SEQ ID NO: 264 VQNKFEQNT
 SEQ ID NO: 265 IQNKIEQTT
 60 SEQ ID NO: 266 VIKRYEQTT

SEQ ID NO: 267 INKVEQTT
 SEQ ID NO: 268 INKVEQST
 SEQ ID NO: 269 INKVEQKT

SEQ ID NO: 270 LNKVEQTT
 SEQ ID NO: 271 VNKVEQTT
 SEQ ID NO: 272 INKVESTT
 SEQ ID NO: 273 INKVEQNT
 5 SEQ ID NO: 274 VPKVEGDT
 SEQ ID NO: 275 IPKVEGDT
 SEQ ID NO: 276 IPRVEQNT
 SEQ ID NO: 277 IPRLEQNT
 SEQ ID NO: 278 IPRVEQDT
 10 SEQ ID NO: 279 IPKVEGTT
 SEQ ID NO: 280 IPKVEHKT
 SEQ ID NO: 281 IPKVEGST
 SEQ ID NO: 282 IPKVEHNT
 SEQ ID NO: 283 IPKVEQNT
 15 SEQ ID NO: 284 INKVEHTT
 SEQ ID NO: 285 RNKVEGTT
 SEQ ID NO: 286 KNKVEADT
 SEQ ID NO: 287 KNKVEANT
 SEQ ID NO: 288 KNKVENNT
 20 SEQ ID NO: 289 KNKVEQTT
 SEQ ID NO: 290 KNKFENST
 SEQ ID NO: 291 QNKFEGNT
 SEQ ID NO: 292 QNKIEQTT
 SEQ ID NO: 293 IKRYEQTT
 25 **SEQ ID NO: 294** TGYIPLQTR
 SEQ ID NO: 295 TGYVPLGST
 SEQ ID NO: 296 TGYVPLGNT
 SEQ ID NO: 297 TGYVPLSTG
 30 SEQ ID NO: 298 TGYIPLQST
 SEQ ID NO: 299 TGYVPVGST
 SEQ ID NO: 300 TGYVPLQTS
 SEQ ID NO: 301 TGYVPLTTG
 35 **SEQ ID NO: 302** RGCKQXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 303 RGCKAXNTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 304 RGCKAXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 305 QSCKAXGTCPDVLNKVEQ
 SEQ ID NO: 306 QSCKAXGTCPDVIKVEQ
 40 SEQ ID NO: 307 QTCKQXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 308 QTCKQXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 309 RTCKQXGTCPDVIKVES
 SEQ ID NO: 310 RTCKQXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 311 KGCKAXGTCPDVIKVEQ
 45 SEQ ID NO: 312 RTCKQXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 313 RTCKQXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 314 RTCKVXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 315 RTCKAXGTRPADVIKVEQ
 SEQ ID NO: 316 STCKAXGTCPDVIKVEQ
 50 SEQ ID NO: 317 RTCKQXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 318 RTCKQXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 319 KTCKVXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 320 KTCKAXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 321 STCKAXGTCPDVIKVEQ
 55 SEQ ID NO: 322 RTCKAXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 323 STCKAXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 324 KTCKLXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 325 KTCKQXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 326 KTCKQXGTCPDVIKVEQ
 60 SEQ ID NO: 327 STCKQXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 328 KTCKQXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 329 QTCKAXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 330 QTCKAXGTCPDVIKVEQ
 SEQ ID NO: 331 QTCKLXGTCPDVIKVEQ

SEQ ID NO: 332 QTCKAXGTCPSDVINKVEH
 SEQ ID NO: 333 KQCQLXADCPPDVRNKVEG
 SEQ ID NO: 334 AKCQLXGNCLPDVKNKVEA
 SEQ ID NO: 335 AKCQLXGDCLPDVKNKVEA
 5 SEQ ID NO: 336 RHCALXGTCPPDDVKNKVEN
 SEQ ID NO: 337 KHCAGXGTCPEDEVKNKVEQ
 SEQ ID NO: 338 KTCLQXGDCIPDVKNKFEN
 SEQ ID NO: 339 RSCLQXGDCIPDVQNKFEG
 SEQ ID NO: 340 QTCKAXGTCPPDVIPKVEG
 10 SEQ ID NO: 341 KTCKQXGTCPPDVVPKVEG
 SEQ ID NO: 342 RTCKQXGTCPPDVINKVEG
 SEQ ID NO: 343 KTCKQXGTCPSDVINKVEG
 SEQ ID NO: 344 KTCKLXGTCPEDEVNKIEQ
 SEQ ID NO: 345 RTCKQXGTCPPDVVDKVEG
 15 SEQ ID NO: 346 STCKAXGTCPPDVVNKVEG
 SEQ ID NO: 347 PTCKIXGNCPADIQNKFEN
 SEQ ID NO: 348 PACKIXNTCPPDIINKYEN

***X = Gly (G) ó Ala (A)

20 **SEQ ID NO: 349** RGCKQXGTCPPD
 SEQ ID NO: 350 RGCKAXNTCPPD
 SEQ ID NO: 351 RGCKAXGTCPPD
 SEQ ID NO: 352 QSCKAXGTCPPD
 25 SEQ ID NO: 353 QTCKQXGTCPPD
 SEQ ID NO: 354 RTCKQXGTCPPD
 SEQ ID NO: 355 KGCKAXGTCPPD
 SEQ ID NO: 356 PTCKAXGTCPPD
 SEQ ID NO: 357 RTCKVXGTCPAD
 30 SEQ ID NO: 358 RTCKAXGTRPAD
 SEQ ID NO: 359 KTCKVXGTCPPD
 SEQ ID NO: 360 KTCKAXGTCPPD
 SEQ ID NO: 361 RTCKAXGTCPPD
 SEQ ID NO: 362 STCKAXGTRPPD
 35 SEQ ID NO: 363 STCKAXGTCPAD
 SEQ ID NO: 364 KTCKLXGTCPEDEVNKIEQ
 SEQ ID NO: 365 ATCKQXGTCPPD
 SEQ ID NO: 366 STCKQXGTCPPD
 SEQ ID NO: 367 QTCKAXGTCPSD
 40 SEQ ID NO: 368 QTCKLXGTCPPD
 SEQ ID NO: 369 KQCQLXADCPPD
 SEQ ID NO: 370 AKCQLXGNCLPD
 SEQ ID NO: 371 AKCQLXGDCLPD
 SEQ ID NO: 372 RHCALXGTCPPDD
 45 SEQ ID NO: 373 KHCAGXGTCPEDEVNKIEQ
 SEQ ID NO: 374 KTCLQXGDCIPDVKNKFEN
 SEQ ID NO: 375 RSCLQXGDCIPDVQNKFEG
 SEQ ID NO: 376 QTCKAXGTCPPDVIPKVEG
 SEQ ID NO: 377 KTCKQXGTCPEDEVNKIEQ
 50 SEQ ID NO: 378 KTCKQXGTCPSDVINKVEG
 SEQ ID NO: 379 STCKAXGTCPPDVVNKVEG
 SEQ ID NO: 380 PTCKIXGNCPADIQNKFEN
 SEQ ID NO: 381 PACKIXNTCPPDIINKYEN

***X = Gly (G) ó Ala (A)

55 **SEQ ID NO: 382** GCKQXGTCPPD
 SEQ ID NO: 383 GCKAXNTCPPD
 SEQ ID NO: 384 ACKAXGTCPPD
 60 SEQ ID NO: 385 SCKAXGTCPPD
 SEQ ID NO: 386 KCKAXGTCIPD
 SEQ ID NO: 387 GCKAXGTCPPD
 SEQ ID NO: 388 KCKAXGTCPPD
 SEQ ID NO: 389 TCKVXGTCPAD

SEQ ID NO: 390 TCKAXGTRPAD
 SEQ ID NO: 391 TCKVXGTCPPD
 SEQ ID NO: 392 SCKLXGTCPPD
 SEQ ID NO: 393 SCKQXGTCPSD
 5 SEQ ID NO: 394 TCKAXGTCPAD
 SEQ ID NO: 395 TCKLXGTCPED
 SEQ ID NO: 396 TCKAXGTCPSD
 SEQ ID NO: 397 TCKLXGTCPPD
 SEQ ID NO: 398 QCQLXADCPPD
 10 SEQ ID NO: 399 KCQLXGNCLPD
 SEQ ID NO: 400 KCQLXGDCLPD
 SEQ ID NO: 401 HCALXGTCPDD
 SEQ ID NO: 402 HCAGXGTCPED
 SEQ ID NO: 403 TCLQXGDCIPD
 15 SEQ ID NO: 404 SCLQXGDCIPD
 SEQ ID NO: 405 TCKAXGTCPPD
 SEQ ID NO: 406 TCKQXGTCPSD
 SEQ ID NO: 407 TCKIXGNCPAD
 SEQ ID NO: 408 ACKIXNTCPPD

20
 ***X = Gly (G) ó Ala (A)

SEQ ID NO: 409 CKQXGTCPDD
 SEQ ID NO: 410 CKAXNTCPPD
 25 SEQ ID NO: 411 CLAXGTCPAD
 SEQ ID NO: 412 CLAXGTCPPD
 SEQ ID NO: 413 CKLXGTCPAD
 SEQ ID NO: 414 CKVXGTCPAD
 SEQ ID NO: 415 CKAXGTRPAD
 30 SEQ ID NO: 416 CKVXGTCPPD
 SEQ ID NO: 417 CKAXGTCPAD
 SEQ ID NO: 418 CKLXGTCPED
 SEQ ID NO: 419 CKAXGTCPSD
 SEQ ID NO: 420 CKLXGTCPPD
 35 SEQ ID NO: 421 CQLXADCPPD
 SEQ ID NO: 422 CQLXGNCLPD
 SEQ ID NO: 423 CQLXGDCLPD
 SEQ ID NO: 424 CALXGTCPDD
 SEQ ID NO: 425 CAGXGTCPED
 40 SEQ ID NO: 426 CLQXGDCIPD
 SEQ ID NO: 427 CKAXGTCPPD
 SEQ ID NO: 428 CKQXGTCPSD
 SEQ ID NO: 429 CKIXGNCPAD
 SEQ ID NO: 430 CKIXNTCPPD

45
 ***X = Gly (G) ó Ala (A)

SEQ ID NO: 486 KTCKQSGTCPSDVVNKVEG
 SEQ ID NO: 487 QTCKAAGTCPSDVIPKIEH
 50 SEQ ID NO: 488 KTCKQSGTCPPDVIDKVEG
 SEQ ID NO: 489 STCKAAGTCPPDVIPKVKG

SEQ ID NO: 490 KTCKQSGTCPSD

55 SEQ ID NO: 491 ((SEQ ID NO: 2) x 3 + (SEQ ID NO: 487) x 3 +(SEQ ID NO: 77) x 3 con un engarce tripéptido (GGP)):

60 **KTCKQAGTCPPDIIPKVEGGGPKTCKQAGTCPPDIIPKVEGGGPKTCKQAGTCPPDI
 IPKVEGGGPQTCKAAGTCPSDVIPKIEHGGPQTCKAAGTCPSDVIPKIEHGGPQTCK
 AAGTCPSDVIPKIEHGGPSTCKAAGTCPPDVVNKVEGGGPKTCKAAGTCPPDVVN
 KVEGGGPKTCKAAGTCPPDVVNKVEG**

SEQ ID NO: 492 ((SEQ ID NO: 2) + (SEQ ID NO: 487) + (SEQ ID NO: 77)) x con un engarce tripéptido (GGP):

5 KTCKQAGTCPPDIIPKVEGGGPQTCKAAGTcpsdVIPKIEHGGPSTCKAAGTCPPDV
 VNKVEGGGPKTCKQAGTCPPDIIPKVEGGGPQTCKAAGTcpsdVIPKIEHGGPSTC
 KAAGTCPPDVNKVEGGGPKTCKQAGTCPPDIIPKVEGGGPQTCKAAGTcpsdVIP
 KIEHGGPSTCKAAGTCPPDVNKVEG

Table 2: Lista de las variants de tiorredoxina

10 SEQ ID NO: 493 (variante de polipéptido de tiorredoxina procedente de la arqueobacteria hipertermófila *Pyrococcus furiosus*)

15 MIIEYDGEIDFTKGRVVLWFSIPGCGPCRLVERFMTELSEYFEDIQIVHINAGKWKN
 IVDKFNILNVPTLVYLKDGREVGQRQLIRSKKEILKKLKELQE

20 SEQ ID NO: 494 (variante de polipéptido de tiorredoxina procedente de la arqueobacteria hipertermófila *Thermococcus kodakarensis*)

MIVEYDENVDFTKGKAVLWFSIPGCGPCRLVEAFMKELSEEFGEIAIVHVNAEKW
 SGLVEGFRILNVPTLVYLKDGKEVARQNLIRGKGEVLIKFEPREL

25 SEQ ID NO: 495 (variante de polipéptido de tiorredoxina procedente de la arqueobacteria hipertermófila *Thermococcus onnurineus*)

MIREFDGDFGKVERAKYALLWFSSPGCGPCRMIEPFMHELSEYKEVEFWEVDVE
 KHLPLAEKFDVMNVPTLIYLKEGNEIARQNLVRKKEEVEEKLMMLLGSDS

30 SEQ ID NO: 496 (variante de polipéptido de tiorredoxina procedente de la arqueobacteria hipertermófila *Thermococcus sibiricus*)

MIHEYDGKIDFNRGKVVLWFSIQGCGPCRLVESFMEEVSEEFSEIRFIHVGAEKWS
 NIVKRFEVLNVPTLVYLKDGKEVARQNLIRSKKEEVLAKIEELHE

35 SEQ ID NO: 497 (Dímero de variantes de tiorredoxina de *Escherichia*)

40 MSDKIIHLTDDSFDTDVLKADGAILVDFWAEWCGPCKMIAPILDEIADEYQGKLT
 AKLNIDQNPGTAPKYGIRGIPTLLLFKNGEVAATKVGALSKGQLKEFLDANLAGG
 GGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGMSDKIIHLTDDSFDTDVLKADGA
 ILVDFWAEWCGPGCKMIAPILDEIADEYQGKLTVAKLNIDQNPGTAPKYGIRGIPT
 LLLFKNGEVAATKVGALSKGQLKEFLDANLA

45 SEQ ID NO: 498 (Trímero de variantes de *Escherichia coli*)

50 MSDKIIHLTDDSFDTDVLKADGAILVDFWAEWCGPCKMIAPILDEIADEYQGKLT
 AKLNIDQNPGTAPKYGIRGIPTLLLFKNGEVAATKVGALSKGQLKEFLDANLAGG
 GGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGMSDKIIHLTDDSFDTDVLKADGA
 ILVDFWAEWCGPGCKMIAPILDEIADEYQGKLTVAKLNIDQNPGTAPKYGIRGIPT
 LLLFKNGEVAATKVGALSKGQLKEFLDANLAGGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGG
 GSEGGGSEGGGMSDKIIHLTDDSFDTDVLKADGAILVDFWAEWCLSKMIAPILDE
 IADEYQGKLTVAKLNIDQNPGTAPKYGIRGIPTLLLFKNGEVAATKVGALSKGQLK
 55 EFLDANLA

LISTADO DE SECUENCIAS

5 < 110 > DKFZ Deutsches Krebsforschungszentrum, Stiftung des öffentlichen Rechts

< 120 > Polipéptidos inmunogénicos, los cuales comprenden un péptido matriz y un polipéptido L2, ó un fragmento de éste

10 < 130 > DK65846PC

< 160 > 498

< 170 > PatentIn versión 3.5

15 < 210 > 1
 < 211 > 120
 < 212 > PRT
 < 213 > Virus del papiloma humano del tipo 16

20 < 400 > 1
 Met Arg His Lys Arg Ser Ala Lys Arg Thr Lys Arg Ala Ser Ala Thr
 1 5 10 15

25 Gln Leu Tyr Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile
 20 25 30

30 Ile Pro Lys Val Glu Gly Lys Thr Ile Ala Glu Gln Ile Leu Gln Tyr
 35 40 45

35 Gly Ser Met Gly Val Phe Phe Gly Gly Leu Gly Ile Gly Thr Gly Ser
 50 55 60

40 Gly Thr Gly Gly Arg Thr Gly Tyr Ile Pro Leu Gly Thr Arg Pro Pro
 65 70 75 80

45 Thr Ala Thr Asp Thr Leu Ala Pro Val Arg Pro Pro Leu Thr Val Asp
 85 90 95

50 Pro Val Gly Pro Ser Asp Pro Ser Ile Val Ser Leu Val Glu Glu Thr
 100 105 110

55 Ser Phe Ile Asp Ala Gly Ala Pro
 115 120

< 210 > 2
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > Virus del papiloma humano del tipo 16

60 < 400 > 2
 Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Lys
 1 5 10 15

Val Glu Gly
 25

ES 2 633 299 T3

< 210 > 3
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 5 < 213 > Virus del papiloma humano del tipo 16

< 400 > 3

10 Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

< 210 > 4
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 15 < 213 > Virus del papiloma humano del tipo 16

< 400 > 4

20 Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

< 210 > 5
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 25 < 213 > Virus del papiloma humano del tipo 16

< 400 > 5

30 Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

< 210 > 6
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 35 < 213 > Virus del papiloma humano del tipo 16

< 400 > 6

40 Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5 10

< 210 > 7
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 45 < 213 > Virus del papiloma humano del tipo 16

< 400 > 7

50 Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5

< 210 > 8
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 55 < 213 > Virus del papiloma humano del tipo 16

< 400 > 8

60 Asp Ile Ile Pro Lys Val Glu Gly Lys Thr
 1 5 10

< 210 > 9
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 65 < 213 > Virus del papiloma humano del tipo 16

ES 2 633 299 T3

< 400 > 9
 Thr Gly Tyr Ile Pro Leu Gly Thr Arg
 5 1 5

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

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

15 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD (MISC_FEATURE)
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

20 < 400 > 10
 Lys Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Lys
 1 5 10 15

25 Val Glu Gly

< 210 > 11
 < 211 > 12
 30 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

35 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD (CARACTERÍSTICA MISCELÁNEA)
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

40 < 400 > 11
 Lys Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

45 < 210 > 12
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

50 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 55 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 12
 60 Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

< 210 > 13
 < 211 > 10

< 212 > PRT
 < 213 > artificial

5 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 10 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 13

15 Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

< 210 > 14
 < 211 > 10
 20 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

25 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

30 < 400 > 14

Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5 10

35 < 210 > 15
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

40 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 45 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 15

50 Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5

< 210 > 16
 < 211 > 3
 55 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > péptido de engarce

60 < 400 > 16

Gly Gly Pro
 1

< 210 > 17
 < 211 > 4
 < 212 > PRT
 5 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > péptido de engarce

 10 < 400 > 17

 Gly Pro Gly Pro
 1

 15 < 210 > 18
 < 211 > 5
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 20 < 220 >
 < 223 > péptido de engarce

 < 400 > 18

 25 **Gly Pro Gly Pro Gly**
 1 5

 < 210 > 19
 < 211 > 4
 < 212 > PRT
 30 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > péptido de engarce

 35 < 400 > 19
 Ser Gly Ser Gly
 1

 < 210 > 20
 < 211 > 63
 40 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Multifimeros con engarce (GGP)

 45 < 400 > 20
 Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Lys
 1 5 10 15

 50 **Val Glu Gly Gly Gly Pro Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro**
 20 25 30

 55 **Pro Asp Ile Ile Pro Lys Val Glu Gly Gly Gly Pro Lys Thr Cys Lys**
 35 40 45

 60 **Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Lys Val Glu Gly**
 50 55 60

 < 210 > 21
 < 211 > 195
 65

ES 2 633 299 T3

< 212 > PRT

< 213 > artificial

< 220 >

5 < 223 > Multímeros con engarce (GGP)

< 400 > 21

10	Lys	Thr	Cys	Lys	Gln	Ala	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp	Ile	Ile	Pro	Lys
	1				5					10					15	
15	Val	Glu	Gly	Gly	Gly	Pro	Lys	Thr	Cys	Lys	Gln	Ala	Gly	Thr	Cys	Pro
				20					25					30		
20	Pro	Asp	Ile	Ile	Pro	Lys	Val	Glu	Gly	Gly	Gly	Pro	Lys	Thr	Cys	Lys
			35					40					45			
25	Gln	Ala	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp	Ile	Ile	Pro	Lys	Val	Glu	Gly	Gly
		50					55					60				
30	Gly	Pro	Lys	Thr	Cys	Lys	Gln	Ala	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp	Ile	Ile
	65					70					75					80
35	Pro	Lys	Val	Glu	Gly	Gly	Gly	Pro	Lys	Thr	Cys	Lys	Gln	Ala	Gly	Thr
				85						90					95	
40	Cys	Pro	Pro	Asp	Ile	Ile	Pro	Lys	Val	Glu	Gly	Gly	Gly	Pro	Lys	Thr
				100					105					110		
45	Cys	Lys	Gln	Ala	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp	Ile	Ile	Pro	Lys	Val	Glu
			115					120					125			
50	Gly	Gly	Gly	Pro	Lys	Thr	Cys	Lys	Gln	Ala	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp
	130						135					140				
55	Ile	Ile	Pro	Lys	Val	Glu	Gly	Gly	Gly	Pro	Lys	Thr	Cys	Lys	Gln	Ala
	145					150					155					160
60	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp	Ile	Ile	Pro	Lys	Val	Glu	Gly	Gly	Gly	Pro
				165						170					175	
65	Lys	Thr	Cys	Lys	Gln	Ala	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp	Ile	Ile	Pro	Lys
				180					185					190		
	Val	Glu	Gly													
			195													

ES 2 633 299 T3

< 210 > 22
 < 211 > 72
 < 212 > PRT
 5 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Multímeros con engarce (GGP)

10 < 400 > 22
 Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Gly Gly Pro Lys
 1 5 10 15

15 Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Gly Gly Pro Lys Thr
 20 25 30

20 Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Gly Gly Pro Lys Thr Cys
 35 40 45

25 Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Gly Gly Pro Lys Thr Cys Lys
 50 55 60

Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 65 70

< 210 > 23
 < 211 > 4
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 35 < 223 > Sitio de exposición de la tiorredoxina

< 400 > 23
 Cys Gly Pro Cys
 1

40 < 210 > 24
 < 211 > 109
 < 212 > PRT
 < 213 > Escherichia coli

45 < 400 > 24
 Met Ser Asp Lys Ile Ile His Leu Thr Asp Asp Ser Phe Asp Thr Asp
 1 5 10 15

50 Val Leu Lys Ala Asp Gly Ala Ile Leu Val Asp Phe Trp Ala Glu Trp
 20 25 30

55 Cys Gly Pro Cys Lys Met Ile Ala Pro Ile Leu Asp Glu Ile Ala Asp
 35 40 45

Glu Tyr Gln Gly Lys Leu Thr Val Ala Lys Leu Asn Ile Asp Gln Asn
 50 55 60

60

ES 2 633 299 T3

Pro Gly Thr Ala Pro Lys Tyr Gly Ile Arg Gly Ile Pro Thr Leu Leu
 65 70 75 80

5

Leu Phe Lys Asn Gly Glu Val Ala Ala Thr Lys Val Gly Ala Leu Ser
 85 90 95

10

Lys Gly Gln Leu Lys Glu Phe Leu Asp Ala Asn Leu Ala
 100 105

15

< 210 > 25
 < 211 > 109
 < 212 > PRT
 < 213 > Salmonella enterica
 < 400 > 25

20

Met Ser Asp Lys Ile Ile His Leu Thr Asp Asp Ser Phe Gly Thr Asp
 1 5 10 15

25

Val Leu Lys Ala Asp Gly Ala Ile Leu Val Asp Phe Trp Ala Glu Trp
 20 25 30

30

Cys Gly Pro Cys Lys Met Ile Ala Pro Ile Leu Asp Glu Ile Ala Asp
 35 40 45

35

Glu Tyr Gln Gly Lys Leu Thr Val Ala Lys Leu Asn Ile Asp Gln Asn
 50 55 60

40

Pro Gly Thr Ala Pro Lys Tyr Gly Ile Arg Gly Ile Pro Thr Leu Leu
 65 70 75 80

45

Leu Phe Lys Asn Gly Glu Val Ala Ala Thr Lys Val Gly Ala Leu Ser
 85 90 95

50

Lys Gly Gln Leu Lys Glu Phe Leu Asp Ala Asn Leu Ala
 100 105

55

< 210 > 26
 < 211 > 105
 < 212 > PRT
 < 213 > Mus musculus
 < 400 > 26

60

Met Val Lys Leu Ile Glu Ser Lys Glu Ala Phe Gln Glu Ala Leu Ala
 1 5 10 15

60

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

ES 2 633 299 T3

5 Gly Pro Cys Lys Met Ile Lys Pro Phe Phe His Ser Leu Cys Asp Lys
 35 40 45

Tyr Ser Asn Val Val Phe Leu Glu Val Asp Val Asp Asp Cys Gln Asp
 50 55 60

10 Val Ala Ala Asp Cys Glu Val Lys Cys Met Pro Thr Phe Gln Phe Tyr
 65 70 75 80

15 Lys Lys Gly Gln Lys Val Gly Glu Phe Ser Gly Ala Asn Lys Glu Lys
 85 90 95

20 Leu Glu Ala Ser Ile Thr Glu Tyr Ala
 100 105

25 < 210 > 27
 < 211 > 105
 < 212 > PRT
 < 213 > Rattus norvegicus
 < 400 > 27

30 Met Val Lys Gln Ile Glu Ser Lys Ser Ala Phe Gln Glu Val Leu Asp
 1 5 10 15

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

40 Gly Pro Cys Lys Met Ile Lys Pro Phe Phe His Ala Leu Ser Glu Lys
 35 40 45

45 Phe Asn Asn Val Val Phe Ile Glu Val Asp Val Asp Asp Cys Lys Asp
 50 55 60

50 Ile Ala Ala Glu Cys Glu Val Lys Cys Met Pro Thr Phe Gln Phe Phe
 65 70 75 80

55 Lys Lys Gly Gln Lys Val Gly Glu Phe Ser Gly Ala Asn Lys Glu Lys
 85 90 95

60 Leu Glu Ala Thr Ile Asn Glu Leu Leu
 100 105

< 210 > 28
 < 211 > 105
 < 212 > PRT
 < 213 > Homo sapiens
 < 400 > 28

ES 2 633 299 T3

5 Met Val Lys Gln Ile Glu Ser Lys Thr Ala Phe Gln Glu Ala Leu Asp
1 5 10 15

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

15 Gly Pro Cys Lys Met Ile Lys Pro Phe Phe His Ser Leu Ser Glu Lys
35 40 45

20 Tyr Ser Asn Val Ile Phe Leu Glu Val Asp Val Asp Asp Cys Gln Asp
50 55 60

25 Val Ala Ser Glu Cys Glu Val Lys Cys Met Pro Thr Phe Gln Phe Phe
65 70 75 80

30 Lys Lys Gly Gln Lys Val Gly Glu Phe Ser Gly Ala Asn Lys Glu Lys
85 90 95

35 Leu Glu Ala Thr Ile Asn Glu Leu Val
100 105

< 210 > 29
< 211 > 216
< 212 > PRT
35 < 213 > artificial

< 220 >
< 223 > polipéptido inmunogénico

40 < 400 > 29

Met Gly Ser Ser His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro
1 5 10 15

45 Arg Gly Ser His Met Gly Asp Lys Ile Ile His Leu Thr Asp Asp Ser
20 25 30

50 Phe Asp Thr Asp Val Leu Lys Ala Asp Gly Ala Ile Leu Val Asp Phe
35 40 45

55 Trp Ala Glu Trp Cys Gly Pro Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys
50 55 60

60 Pro Pro Asp Ile Ile Pro Lys Val Glu Gly Gly Gly Pro Lys Thr Cys
65 70 75 80

ES 2 633 299 T3

5 Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Lys Val Glu Gly
85 90 95

10 Gly Gly Pro Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile
100 105 110

15 Ile Pro Lys Val Glu Gly Gly Gly Pro Cys Lys Met Ile Ala Pro Ile
115 120 125

20 Leu Asp Glu Ile Ala Asp Glu Tyr Gln Gly Lys Leu Thr Val Ala Lys
130 135 140

25 Leu Asn Ile Asp Gln Asn Pro Gly Thr Ala Pro Lys Tyr Gly Ile Arg
145 150 155 160

30 Gly Ile Pro Thr Leu Leu Leu Phe Lys Asn Gly Glu Val Ala Ala Thr
165 170 175

35 Lys Val Gly Ala Leu Ser Lys Gly Gln Leu Lys Glu Phe Leu Asp Ala
180 185 190

40 Asn Leu Arg Asp Pro Asn Ser Ser Ser Val Asp Lys Leu Ala Ala Ala
195 200 205

45 Leu Glu His His His His His His
210 215

< 210 > 30
< 211 > 348
< 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
< 223 > polipéptido inmunogénico

50 < 400 > 30

55 Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro
1 5 10 15

60 Arg Gly Ser His Met Gly Asp Lys Ile Ile His Leu Thr Asp Asp Ser
20 25 30

65 Phe Asp Thr Asp Val Leu Lys Ala Asp Gly Ala Ile Leu Val Asp Phe
35 40 45

65 35

ES 2 633 299 T3

5 Trp Ala Glu Trp Cys Gly Pro Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys
50 55 60

10 Pro Pro Asp Ile Ile Pro Lys Val Glu Gly Gly Gly Pro Lys Thr Cys
65 70 75 80

15 Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Lys Val Glu Gly
85 90 95

20 Gly Gly Pro Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile
100 105 110

25 Ile Pro Lys Val Glu Gly Gly Gly Pro Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly
115 120 125

30 Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Lys Val Glu Gly Gly Gly Pro Lys
130 135 140

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

40 Glu Gly Gly Gly Pro Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro
165 170 175

45 Asp Ile Ile Pro Lys Val Glu Gly Gly Gly Pro Lys Thr Cys Lys Gln
180 185 190

50 Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Lys Val Glu Gly Gly Gly
195 200 205

55 Pro Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro
210 215 220

60 Lys Val Glu Gly Gly Gly Pro Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys
225 230 235 240

65 Pro Pro Asp Ile Ile Pro Lys Val Glu Gly Gly Gly Pro Cys Lys Met
245 250 255

70 Ile Ala Pro Ile Leu Asp Glu Ile Ala Asp Glu Tyr Gln Gly Lys Leu
260 265 270

ES 2 633 299 T3

5 Thr Val Ala Lys Leu Asn Ile Asp Gln Asn Pro Gly Thr Ala Pro Lys
275 280 285

10 Tyr Gly Ile Arg Gly Ile Pro Thr Leu Leu Leu Phe Lys Asn Gly Glu
290 295 300

15 Val Ala Ala Thr Lys Val Gly Ala Leu Ser Lys Gly Gln Leu Lys Glu
305 310 315 320

20 Phe Leu Asp Ala Asn Leu Arg Asp Pro Asn Ser Ser Ser Val Asp Lys
325 330 335

25 Leu Ala Ala Ala Leu Glu His His His His His His
340 345

30 < 210 > 31
< 211 > 9
< 212 > PRT
< 213 > Virus del papiloma humano del tipo 16

35 < 400 > 31
Ile Ile Pro Lys Val Glu Gly Lys Thr
1 5

40 < 210 > 32
< 211 > 8
< 212 > PRT
< 213 > Virus del papiloma humano del tipo 16

45 < 400 > 32
Ile Pro Lys Val Glu Gly Lys Thr
1 5

50 < 210 > 33
< 211 > 19
< 212 > PRT
< 213 > artificial

55 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

60 < 400 > 33
Arg Gly Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Asn Lys
1 5 10 15

65 Val Glu Gln
< 210 > 34
< 211 > 19
< 212 > PRT
< 213 > artificial

ES 2 633 299 T3

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

5 < 400 > 34
 Arg Gly Cys Lys Ala Ser Asn Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Asn Lys
 1 5 10 15

10 Val Glu Gln

< 210 > 35
 < 211 > 19
 15 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

20 < 400 > 35
 Arg Gly Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Asn Lys
 1 5 10 15

25 Val Glu Gln

< 210 > 36
 30 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 35 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 36
 Gln Ser Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Leu Asn Lys
 40 1 5 10 15

Val Glu Gln

45 < 210 > 37
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

50 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 37
 Gln Ser Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Val Asn Ly
 55 1 5 10 15

Val Glu Gln

60 < 210 > 38
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

ES 2 633 299 T3

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

5 < 400 > 38
 Gln Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Asn Lys
 1 5 10 15

10
 Val Glu Gln

< 210 > 39
 < 211 > 19
 15 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

20 < 400 > 39
 Gln Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Asn Lys
 1 5 10 15

25
 Val Glu Gln

< 210 > 40
 30 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 35 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 40
 Arg Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Asn Lys
 1 5 10 15

40
 Val Glu Ser

< 210 > 41
 45 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 50 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 41
 Arg Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Asn Lys
 1 5 10 15

55
 Val Glu Gln

60
 < 210 > 42
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

65

ES 2 633 299 T3

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

5 < 400 > 42

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

10 Val Glu Gln

< 210 > 43
< 211 > 19
15 < 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

20 < 400 > 43

Arg	Thr	Cys	Lys	Gln	Ser	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp	Val	Val	Pro	Lys
1				5					10					15	

25 Val Glu Gly

< 210 > 44
30 < 211 > 19
< 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
35 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 44

Arg	Thr	Cys	Lys	Gln	Ala	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp	Val	Ile	Pro	Lys
1				5					10					15	

40 Val Glu Gly

< 210 > 45
45 < 211 > 19
< 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
50 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 45

Arg	Thr	Cys	Lys	Val	Thr	Gly	Thr	Cys	Pro	Ala	Asp	Val	Val	Pro	Lys
1				5					10					15	

55 Val Glu Gly

60 < 210 > 46
< 211 > 19
< 212 > PRT
< 213 > artificial

65

ES 2 633 299 T3

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

5 < 400 > 46
 Arg Thr Cys Lys Ala Thr Gly Thr Arg Pro Ala Asp Val Ile Pro Lys
 1 5 10 15

10 Val Glu Gly

< 210 > 47
 < 211 > 19
 15 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

20 < 400 > 47
 Arg Thr Cys Lys Gln Ser Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Arg
 1 5 10 15

25 Val Glu Gln

< 210 > 48
 30 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 35 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 48
 Arg Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Arg
 40 1 5 10 15

Leu Glu Gln

45 < 210 > 49
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

50 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 49
 Arg Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Arg
 55 1 5 10 15

Val Glu Gln

60 < 210 > 50
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

5 < 400 > 50

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

10 Val Glu Gly

< 210 > 51
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

15 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

20 < 400 > 51

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

25 Val Glu Gly

< 210 > 52
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

30 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

35 < 400 > 52

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

40 Val Glu Gly

< 210 > 53
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

45 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

50 < 400 > 53

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

55 Val Glu Gly

< 210 > 54
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

60 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

65 < 400 > 54

ES 2 633 299 T3

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

5 < 400 > 54

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

10

Val Glu Gly

< 210 > 55
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

15

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

20

< 400 > 55

Lys Thr Cys Lys Leu Ser Gly Thr Cys Pro Glu Asp Val Ile Asn Lys
 1 5 10 15

25

Val Glu Gln

< 210 > 56
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

30

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

35

< 400 > 56

Lys Thr Cys Lys Gln Ser Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Lys
 1 5 10 15

40

Val Glu Gly

< 210 > 57
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

45

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

50

< 400 > 57

Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Val Pro Lys
 1 5 10 15

55

Val Glu Gly

< 210 > 58
 < 211 > 19
 < 212 > PRT

60

65

ES 2 633 299 T3

< 213 > artificial

< 220 >

5 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 58

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

Val Glu Gly

15 < 210 > 59
< 211 > 19
< 212 > PRT
< 213 > artificial

20 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 59

25 Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Pro Ly
1 5 10 15

Val Glu Gly

30 < 210 > 60
< 211 > 19
< 212 > PRT
< 213 > artificial

35 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 60

40 Gln Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Ser Asp Ile Ile Pro Lys
1 5 10 15

45 Val Glu His

< 210 > 61
< 211 > 19
< 212 > PRT
50 < 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

55 < 400 > 61

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

60 Val Glu Gln

< 210 > 62

ES 2 633 299 T3

< 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 5
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 62
 10
 Gln Thr Cys Lys Leu Thr Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Pro Lys
 1 5 10 15
 15
 Val Glu His
 < 210 > 63
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 20
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 25
 < 400 > 63
 Gln Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Ser Asp Val Ile Asn Lys
 1 5 10 15
 30
 Val Glu His
 < 210 > 64
 < 211 > 19
 35
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 40
 < 400 > 64
 Lys Gln Cys Gln Leu Gly Ala Asp Cys Pro Pro Asp Val Arg Asn Lys
 1 5 10 15
 45
 Val Glu Gly
 < 210 > 65
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 55
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 65
 Ala Lys Cys Gln Leu Ser Gly Asn Cys Leu Pro Asp Val Lys Asn Lys
 1 5 10 15
 60
 Val Glu Ala

ES 2 633 299 T3

< 210 > 66
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 5 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 10 < 400 > 66
 Ala Lys Cys Gln Leu Ser Gly Asp Cys Leu Pro Asp Val Lys Asn Lys
 1 5 10 15

 15
 Val Glu Ala

 < 210 > 67
 < 211 > 19
 20 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 25 < 400 > 67
 Arg His Cys Ala Leu Ser Gly Thr Cys Pro Asp Asp Val Lys Asn Lys
 1 5 10 15

 30
 Val Glu Asn

 < 210 > 68
 < 211 > 19
 35 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 40 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 68
 Lys His Cys Ala Gly Ser Gly Thr Cys Pro Glu Asp Val Lys Asn Lys
 1 5 10 15

 45
 Val Glu Gln

 < 210 > 69
 < 211 > 19
 50 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 55 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 69
 Lys Thr Cys Leu Gln Gly Gly Asp Cys Ile Pro Asp Val Lys Asn Lys
 1 5 10 15

 60
 Phe Glu Asn

 65

< 210 > 70
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 5 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 10 < 400 > 70
 Arg Ser Cys Leu Gln Gly Gly Asp Cys Ile Pro Asp Val Gln Asn Lys
 1 5 10 15

 15
 Phe Glu Gly

 < 210 > 71
 < 211 > 19
 20 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 25 < 400 > 71
 Gln Thr Cys Lys Ala Thr Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Pro Lys
 1 5 10 15

 30
 Val Glu Gly

 < 210 > 72
 < 211 > 19
 35 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 40 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 72
 Lys Thr Cys Lys Gln Ser Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Val Pro Lys
 1 5 10 15

 45
 Val Glu Gly

 < 210 > 73
 < 211 > 19
 50 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 55 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 73
 Arg Thr Cys Lys Gln Ser Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Asn Lys
 1 5 10 15

 60
 Val Glu Gly

< 210 > 74
< 211 > 19
< 212 > PRT
5 < 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

10 < 400 > 74
 Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Ser Asp Val Ile Asn Lys
 1 5 10 15

15
 Val Glu Gly

< 210 > 75
< 211 > 19
< 212 > PRT
20 < 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

25 < 400 > 75
 Lys Thr Cys Lys Leu Ser Gly Thr Cys Pro Glu Asp Val Val Asn Lys
 1 5 10 15

30
 Ile Glu Gln

< 210 > 76
< 211 > 19
35 < 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

40 < 400 > 76
 Arg Thr Cys Lys Gln Ser Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Val Asp Lys
 1 5 10 15

45
 Val Glu Gly

< 210 > 77
< 211 > 19
50 < 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

55 < 400 > 77
 Ser Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Val Asn Lys
 1 5 10 15

60
 Val Glu Gly

ES 2 633 299 T3

< 210 > 78
< 211 > 19
< 212 > PRT
5 < 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

10 < 400 > 78

Pro	Thr	Cys	Lys	Ile	Ala	Gly	Asn	Cys	Pro	Ala	Asp	Ile	Gln	Asn	Lys
1				5					10					15	

15

Phe Glu Asn

< 210 > 79
< 211 > 19
20 < 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

25 < 400 > 79

Pro	Ala	Cys	Lys	Ile	Ser	Asn	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp	Ile	Ile	Asn	Lys
1				5					10					15	

30

Tyr Glu Asn

< 210 > 80
35 < 211 > 12
< 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
40 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 80

Arg	Gly	Cys	Lys	Gln	Ala	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp
1				5					10		

45

< 210 > 81
< 211 > 12
< 212 > PRT
< 213 > artificial

50 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 81

55

Arg	Gly	Cys	Lys	Ala	Ser	Asn	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp
1				5					10		

< 210 > 82
< 211 > 12
60 < 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >

ES 2 633 299 T3

< 223 > Fragmento de L2
< 400 > 82
5 Arg Gly Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
1 5 10
< 210 > 83
< 211 > 12
10 < 212 > PRT
< 213 > artificial
< 220 >
< 223 > Fragmento de L2
15 < 400 > 83
Gln Ser Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
1 5 10
20 < 210 > 84
< 211 > 12
< 212 > PRT
< 213 > artificial
25 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2
< 400 > 84
30 Gln Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
1 5 10
< 210 > 85
< 211 > 12
< 212 > PRT
35 < 213 > artificial
< 220 >
< 223 > Fragmento de L2
40 < 400 > 85
Arg Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
1 5 10
< 210 > 86
< 211 > 12
45 < 212 > PRT
< 213 > artificial
< 220 >
50 < 223 > Fragmento de L2
< 400 > 86
Lys Gly Cys Lys Ala Ser Gly Thr Cys Pro Pro Asp
1 5 10
55 < 210 > 87
< 211 > 12
< 212 > PRT
< 213 > artificial
60 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2
< 400 > 87
65

ES 2 633 299 T3

Arg Thr Cys Lys Gln Ser Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

5 < 210 > 88
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

10 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 88

Arg Thr Cys Lys Val Thr Gly Thr Cys Pro Ala Asp
 1 5 10

15 < 210 > 89
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 20 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

25 < 400 > 89

Arg Thr Cys Lys Ala Thr Gly Thr Arg Pro Ala Asp
 1 5 10

30 < 210 > 90
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

35 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 90

Lys Thr Cys Lys Val Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

40 < 210 > 91
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

45 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 91

Lys Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

50 < 210 > 92
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 55 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

60 < 400 > 92

Arg Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

ES 2 633 299 T3

```

    < 210 > 93
    < 211 > 12
    < 212 > PRT
5    < 213 > artificial

    < 220 >
    < 223 > Fragmento de L2

10   < 400 > 93      Arg Thr Cys Lys Ala Ser Gly Thr Cys Pro Pro Asp
                           1           5           10

    < 210 > 94
    < 211 > 12
15   < 212 > PRT
    < 213 > artificial

    < 220 >
    < 223 > Fragmento de L2

20   < 400 > 94      Ser Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Ala Asp
                           1           5           10

25   < 210 > 95
    < 211 > 12
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

30   < 220 >
    < 223 > Fragmento de L2

    < 400 > 95      Lys Thr Cys Lys Leu Ser Gly Thr Cys Pro Glu Asp
                           1           5           10

    < 210 > 96
    < 211 > 12
    < 212 > PRT
40   < 213 > artificial

    < 220 >
    < 223 > Fragmento de L2

45   < 400 > 96      Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Glu Asp
                           1           5           10

50   < 210 > 97
    < 211 > 12
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

55   < 220 >
    < 223 > Fragmento de L2

    < 400 > 97      Gln Thr Cys Lys Ala Ser Gly Thr Cys Pro Pro Asp
                           1           5           10

    < 210 > 98
    < 211 > 12
    < 212 > PRT
65

```

ES 2 633 299 T3

< 213 > artificial

< 220 >
5 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 98
10 Gln Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Ser Asp
1 5 10

< 210 > 99
< 211 > 12
< 212 > PRT
15 < 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

20 < 400 > 99
Gln Thr Cys Lys Leu Thr Gly Thr Cys Pro Pro Asp
1 5 10

< 210 > 100
25 < 211 > 12
< 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
30 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 100
35 Lys Gln Cys Gln Leu Gly Ala Asp Cys Pro Pro Asp
1 5 10

< 210 > 101
< 211 > 12
< 212 > PRT
< 213 > artificial
40

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 101
45 Ala Lys Cys Gln Leu Ser Gly Asn Cys Leu Pro Asp
1 5 10

< 210 > 102
< 211 > 12
< 212 > PRT
< 213 > artificial
50

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

55 < 400 > 102
Ala Lys Cys Gln Leu Ser Gly Asp Cys Leu Pro Asp
1 5 10

60 < 210 > 103
< 211 > 12
< 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

5 < 400 > 103
 Arg His Cys Ala Leu Ser Gly Thr Cys Pro Asp Asp
 1 5 10

< 210 > 104
 10 < 211 > 12
 < 212 > PRT

< 213 > artificial
 < 220 >
 15 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 104
 Lys His Cys Ala Gly Ser Gly Thr Cys Pro Glu Asp
 1 5 10

20 < 210 > 105
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

25 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 105
 30 < 210 > 106
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

40 < 400 > 106
 Arg Ser Cys Leu Gln Gly Gly Asp Cys Ile Pro Asp
 1 5 10

45 < 210 > 107
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

50 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

55 < 400 > 107
 Gln Thr Cys Lys Ala Thr Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

60 < 210 > 108
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

65 < 220 >

ES 2 633 299 T3

```

< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 108
5      Lys Thr Cys Lys Gln Ser Gly Thr Cys Pro Pro Asp
       1          5          10

< 210 > 109
< 211 > 12
10    < 212 > PRT
      < 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2
15
< 400 > 109
       Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Ser Asp
       1          5          10

20    < 210 > 110
      < 211 > 12
      < 212 > PRT
      < 213 > artificial

25    < 220 >
      < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 110
30      Ser Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
       1          5          10

< 210 > 111
< 211 > 12
< 212 > PRT
35    < 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

40    < 400 > 111
       Pro Thr Cys Lys Ile Ala Gly Asn Cys Pro Ala Asp
       1          5          10

< 210 > 112
< 211 > 12
45    < 212 > PRT
      < 213 > artificial

< 220 >
50    < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 112
       Pro Ala Cys Lys Ile Ser Asn Thr Cys Pro Pro Asp
       1          5          10

55    < 210 > 113
      < 211 > 11
      < 212 > PRT
      < 213 > artificial

60
      < 220 >
      < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 113
65

```

ES 2 633 299 T3

Gly Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10
 5 < 210 > 114
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 10 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 114
 Gly Cys Lys Ala Ser Asn Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10
 15 < 210 > 115
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 20 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 115
 Gly Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10
 25 < 210 > 116
 < 211 > 11
 30 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 35 < 400 > 116
 Ser Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10
 40 < 210 > 117
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 45 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 117
 Thr Cys Lys Gln Ser Gly Thr Cys Pro Ser Asp
 1 5 10
 50 < 210 > 118
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 55 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 118
 Gly Cys Lys Ala Ser Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10
 60 < 210 > 119
 < 211 > 11
 65

ES 2 633 299 T3

< 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 5 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 119
 Thr Cys Lys Gln Ser Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10
 10
 < 210 > 120
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 15
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 120
 20 Thr Cys Lys Val Thr Gly Thr Cys Pro Ala Asp
 1 5 10

 < 210 > 121
 < 211 > 11
 25 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 30
 < 400 > 121
 Thr Cys Lys Ala Thr Gly Thr Arg Pro Ala Asp
 1 5 10

 < 210 > 122
 < 211 > 11
 35 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 40 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 122
 Thr Cys Lys Val Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10
 45
 < 210 > 123
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 50
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 123
 55 Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

 < 210 > 124
 < 211 > 11
 60 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 65

ES 2 633 299 T3

< 400 > 124
 Thr Cys Lys Ala Ser Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

5 < 210 > 125
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

10 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 125
 Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Ala Asp
 1 5 10

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

20 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 126
 Thr Cys Lys Leu Ser Gly Thr Cys Pro Glu Asp
 1 5 10

25 < 210 > 127
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

30 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

35 < 400 > 127
 Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Ser Asp
 1 5 10

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

45 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 128
 Thr Cys Lys Leu Thr Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

50 < 210 > 129
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

55 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

60 < 400 > 129
 Gln Cys Gln Leu Gly Ala Asp Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

< 210 > 130

65

ES 2 633 299 T3

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

5 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 130

10 Lys Cys Gln Leu Ser Gly Asn Cys Leu Pro Asp
1 5 10

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

15 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

20 < 400 > 131

Lys Cys Gln Leu Ser Gly Asp Cys Leu Pro Asp
1 5 10

25 < 210 > 132
< 211 > 11
< 212 > PRT
< 213 > artificial

30 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 132

35 His Cys Ala Leu Ser Gly Thr Cys Pro Asp Asp
1 5 10

< 210 > 133
< 211 > 11
< 212 > PRT
< 213 > artificial

40 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

45 < 400 > 133

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

50 < 210 > 134
< 211 > 11
< 212 > PRT
< 213 > artificial

55 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 134

Thr Cys Leu Gln Gly Gly Asp Cys Ile Pro Asp
1 5 10

60 < 210 > 135
< 211 > 11
< 212 > PRT
< 213 > artificial

65

ES 2 633 299 T3

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

5 < 400 > 135
Ser Cys Leu Gln Gly Gly Asp Cys Ile Pro Asp
1 5 10

10 < 210 > 136
< 211 > 11
< 212 > PRT
< 213 > artificial

15 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 136

20 Thr Cys Lys Ala Thr Gly Thr Cys Pro Pro Asp
1 5 10

< 210 > 137
< 211 > 11
< 212 > PRT
< 213 > artificial

25 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

30 < 400 > 137
Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Ser Asp
1 5 10

< 210 > 138
< 211 > 11
< 212 > PRT
< 213 > artificial

35 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 138

40 Thr Cys Lys Ile Ala Gly Asn Cys Pro Ala Asp
1 5 10

45 < 210 > 139
< 211 > 11
< 212 > PRT
< 213 > artificial

50 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 139

55 Ala Cys Lys Ile Ser Asn Thr Cys Pro Pro Asp
1 5 10

< 210 > 140
< 211 > 11
< 212 > PRT
< 213 > artificial

60 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

65

< 400 > 140
 Thr Cys Lys Gln Ser Gly Thr Cys Pro Ser Asp
 1 5 10

5
 < 210 > 141
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

10
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 141

15
 Cys Lys Ala Ser Asn Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

< 210 > 142
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

20
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

25
 < 400 > 142
 Cys Lys Ala Ser Asn Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

30
 < 210 > 143
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

35
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 143

40
 Cys Lys Ala Ser Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

< 210 > 144
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

45
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 144

50
 Cys Lys Gln Ser Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

< 210 > 145
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

55
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

60
 < 400 > 145
 Cys Lys Val Thr Gly Thr Cys Pro Ala Asp
 1 5 10

< 210 > 146
< 211 > 10
< 212 > PRT
< 213 > artificial
5
< 220 >
< 223 > Fragmento de L2
< 400 > 146
10 Cys Lys Ala Thr Gly Thr Arg Pro Ala Asp
 1 5 10
< 210 > 147
< 211 > 10
15 < 212 > PRT
< 213 > artificial
< 220 >
< 223 > Fragmento de L2
20 < 400 > 147
< 210 > 148
< 211 > 10
25 < 212 > PRT
< 213 > artificial
30 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2
< 400 > 148
35 Cys Lys Val Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10
< 210 > 149
< 211 > 10
40 < 212 > PRT
< 213 > artificial
< 220 >
< 223 > Fragmento de L2
45 < 400 > 149
< 210 > 150
< 211 > 10
50 < 212 > PRT
< 213 > artificial
55 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2
< 400 > 150
60 Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Ser Asp
 1 5 10
< 210 > 151
< 211 > 10
< 212 > PRT
65

ES 2 633 299 T3

< 213 > artificial

< 220 >
5 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 151

10 **Cys Lys Leu Thr Gly Thr Cys Pro Pro Asp**
 1 5 10

< 210 > 152
< 211 > 10
< 212 > PRT
15 < 213 > artificial

< 220 >
20 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 152

25 **Cys Gln Leu Gly Ala Asp Cys Pro Pro Asp**
 1 5 10

< 210 > 153
< 211 > 10
< 212 > PRT
< 213 > artificial

30

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 153

35 **Cys Gln Leu Ser Gly Asn Cys Leu Pro Asp**
 1 5 10

< 210 > 154
< 211 > 10
< 212 > PRT
40 < 213 > artificial

< 220 >
45 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 154

Cys Gln Leu Ser Gly Asn Cys Leu Pro Asp
 1 5 10

50 < 210 > 155
< 211 > 10
< 212 > PRT
< 213 > artificial

55 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 155

60 **Cys Ala Leu Ser Gly Thr Cys Pro Asp Asp**
 1 5 10

< 210 > 156
< 211 > 10
< 212 > PRT
65 < 213 > artificial

ES 2 633 299 T3

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

5 < 400 > 156
Cys Ala Gly Ser Gly Thr Cys Pro Glu Asp
1 5 10

< 210 > 157
10 < 211 > 10
< 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
15 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 157
Cys Leu Gln Gly Gly Asp Cys Ile Pro Asp
1 5 10

20 < 210 > 158
< 211 > 10
< 212 > PRT
< 213 > artificial

25 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 158
30 Cys Lys Ala Thr Gly Thr Cys Pro Pro Asp
1 5 10

< 210 > 159
< 211 > 10
35 < 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

40 < 400 > 159
Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Ser Asp
1 5 10

< 210 > 160
45 < 211 > 10
< 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
50 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 160
Cys Lys Ile Ala Gly Asn Cys Pro Ala Asp
1 5 10

55 < 210 > 161
< 211 > 10
< 212 > PRT
< 213 > artificial

60 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 161
65

ES 2 633 299 T3

		Cys	Lys	Ile	Ser	Asn	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp
		1				5					10
5	< 210 >	162									
	< 211 >	10									
	< 212 >	PRT									
	< 213 >	artificial									
10	< 220 >										
	< 223 >	Fragmento de L2									
	< 400 >	162									
15		Gly	Cys	Lys	Gln	Ala	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro
		1				5					10
	< 210 >	163									
	< 211 >	10									
	< 212 >	PRT									
20	< 213 >	artificial									
	< 220 >										
	< 223 >	Fragmento de L2									
25	< 400 >	163									
		Gly	Cys	Lys	Ala	Ser	Asn	Thr	Cys	Pro	Pro
		1				5					10
	< 210 >	164									
30	< 211 >	10									
	< 212 >	PRT									
	< 213 >	artificial									
	< 220 >										
35	< 223 >	Fragmento de L2									
	< 400 >	164									
		Gly	Cys	Lys	Ala	Ala	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro
		1				5					10
40	< 210 >	165									
	< 211 >	10									
	< 212 >	PRT									
	< 213 >	artificial									
45	< 220 >										
	< 223 >	Fragmento de L2									
	< 400 >	165									
50		Ser	Cys	Lys	Ala	Ala	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro
		1				5					10
	< 210 >	166									
	< 211 >	10									
55	< 212 >	PRT									
	< 213 >	artificial									
	< 220 >										
	< 223 >	Fragmento de L2									
60	< 400 >	166									
		Thr	Cys	Lys	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro
		1				5					10
65											

ES 2 633 299 T3

< 210 > 167
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 5
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 167
 10
 Gly Cys Lys Ala Ser Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5 10

 < 210 > 168
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 20

 < 400 > 168
 Thr Cys Lys Gln Ser Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5 10
 25
 < 210 > 169
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 30

 < 400 > 169
 35
 Thr Cys Lys Val Thr Gly Thr Cys Pro Ala
 1 5 10
 < 210 > 170
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 40

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 170
 45
 Thr Cys Lys Ala Thr Gly Thr Arg Pro Ala
 1 5 10

 < 210 > 171
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 55

 < 400 > 171
 Thr Cys Lys Val Ala Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5 10
 60
 < 210 > 172
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 65

ES 2 633 299 T3

< 400 > 172
 Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro
 5 1 5 10
 < 210 > 173
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 10
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 173
 15 Thr Cys Lys Ala Ser Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5 10
 < 210 > 174
 < 211 > 10
 20 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 25
 < 400 > 174
 Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Ala
 1 5 10
 30 < 210 > 175
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 35 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 175
 40 Thr Cys Lys Leu Ser Gly Thr Cys Pro Glu
 1 5 10
 < 210 > 176
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 45 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 50 < 400 > 176
 Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Ser
 1 5 10
 < 210 > 177
 < 211 > 10
 55 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 60
 < 400 > 177
 Thr Cys Lys Leu Thr Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5 10
 65

< 210 > 178
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 5
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 178
 10 Gln Cys Gln Leu Gly Ala Asp Cys Pro Pro
 1 5 10

 < 210 > 179
 < 211 > 10
 15 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 20
 < 400 > 179
 Lys Cys Gln Leu Ser Gly Asn Cys Leu Pro
 1 5 10
 25 < 210 > 180
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 30 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 180
 35 Lys Cys Gln Leu Ser Gly Asp Cys Leu Pro
 1 5 10

 < 210 > 181
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 40
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 181
 45 His Cys Ala Leu Ser Gly Thr Cys Pro Asp
 1 5 10

 < 210 > 182
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 50 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 182
 55 His Cys Ala Gly Ser Gly Thr Cys Pro Glu
 1 5 10

 < 210 > 183
 < 211 > 10
 60 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 65

ES 2 633 299 T3

5 < 400 > 183
 Thr Cys Leu Gln Gly Gly Asp Cys Ile Pro
 1 5 10
 < 210 > 184
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 10 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 15 < 400 > 184
 Ser Cys Leu Gln Gly Gly Asp Cys Ile Pro
 1 5 10
 < 210 > 185
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 20 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 25 < 400 > 185
 Thr Cys Lys Ala Thr Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5 10
 < 210 > 186
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 30 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 35 < 400 > 186
 Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Ser
 1 5 10
 < 210 > 187
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 40 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 45 < 400 > 187
 Thr Cys Lys Ile Ala Gly Asn Cys Pro Ala
 1 5 10
 < 210 > 188
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 50 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 55 < 400 > 188
 Ala Cys Lys Ile Ser Asn Thr Cys Pro Pro
 1 5 10
 < 210 > 189
 60
 65

< 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 5
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 189
 10
 < 210 > 190
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 15
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 190
 20
 Cys Lys Ala Ser Asn Thr Cys Pro Pro
 1 5
 < 210 > 191
 < 211 > 9
 25
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 30
 < 400 > 191
 Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5
 35
 < 210 > 192
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 40
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 192
 45
 Cys Lys Ala Ser Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5
 < 210 > 193
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 50
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 193
 55
 Cys Lys Gln Ser Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5
 < 210 > 194
 < 211 > 9
 60
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 65

< 400 > 194
 Cys Lys Val Thr Gly Thr Cys Pro Ala
 1 5
 5
 < 210 > 195
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 10
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 195
 15 **Cys Lys Ala Thr Gly Thr Arg Pro Ala**
 1 5
 < 210 > 196
 < 211 > 9
 20 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 25
 < 400 > 196
 Cys Lys Val Ala Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5
 30 < 210 > 197
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 35 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 197
 40 **Cys Lys Val Ala Gly Thr Cys Pro Pro**
 1 5
 < 210 > 198
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 45
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 198
 50 **Cys Lys Leu Ser Gly Thr Cys Pro Glu**
 1 5
 < 210 > 199
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 55 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 199
 60 **Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Ser**
 1 5
 < 210 > 200
 65

< 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 5
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 200
 10 Cys Lys Leu Thr Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5
 < 210 > 201
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 15 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 20 < 400 > 201
 Cys Gln Leu Gly Ala Asp Cys Pro Pro
 1 5
 < 210 > 202
 25 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 30 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 202
 Cys Gln Leu Ser Gly Asn Cys Leu Pro
 35 1 5
 < 210 > 203
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 40 < 400 > 203
 Cys Gln Leu Ser Gly Asp Cys Leu Pro
 1 5
 45 < 210 > 204
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 50 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 204
 Cys Ala Leu Ser Gly Thr Cys Pro Asp
 55 1 5
 < 210 > 205
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 60 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 205
 65

Cys Ala Gly Ser Gly Thr Cys Pro Glu
 1 5
 5 < 210 > 206
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 10 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 206
 Cys Leu Gln Gly Gly Asp Cys Ile Pro
 1 5
 15 < 210 > 207
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 20 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 207
 Cys Lys Ala Thr Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5
 25 < 210 > 208
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 30 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 208
 Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Ser
 1 5
 35 < 210 > 209
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 40 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 209
 Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Ser
 1 5
 45 < 210 > 210
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 50 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 210
 Cys Lys Ile Ser Asn Thr Cys Pro Pro
 1 5
 55 < 210 > 211
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 60 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 210
 Cys Lys Ile Ser Asn Thr Cys Pro Pro
 1 5
 65 < 210 > 211
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

ES 2 633 299 T3

```

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

5 < 400 > 211
      Asp Val Ile Asn Lys Val Glu Gln Thr Thr
      1                5                10

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

< 220 >
15 < 223 > Fragmento de L2

    < 400 > 212
          Asp Val Ile Asn Lys Val Glu Gln Ser Thr
          1                5                10

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

25 < 220 >
    < 223 > Fragmento de L2

    < 400 > 213
          Asp Val Ile Asn Lys Val Glu Gln Lys Thr
          1                5                10

30 < 210 > 214
    < 211 > 10
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

35 < 220 >
    < 223 > Fragmento de L2

    < 400 > 214
          Asp Val Leu Asn Lys Val Glu Gln Thr Thr
          1                5                10

40 < 210 > 215
    < 211 > 10
    < 212 > PRT
45 < 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

50 < 400 > 215
      Asp Val Val Asn Lys Val Glu Gln Thr Thr
      1                5                10

< 210 > 216
< 211 > 10
55 < 212 > PRT
    < 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

60 < 400 > 216
      Asp Val Ile Asn Lys Val Glu Ser Thr Thr
      1                5                10

< 210 > 217
65

```

ES 2 633 299 T3

< 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 5
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 217
 10 **Asp Val Ile Asn Lys Val Glu Gln Asn Thr**
 1 5 10
 < 210 > 218
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 15 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 20 < 400 > 218
 Asp Val Val Pro Lys Val Glu Gly Asp Thr
 1 5 10
 < 210 > 219
 25 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 30 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 219
 Asp Val Ile Pro Lys Val Glu Gly Asp Thr
 1 5 10
 35 < 210 > 220
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 40 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 220
 45 **Asp Ile Ile Pro Arg Val Glu Gln Asn Thr**
 1 5 10
 < 210 > 221
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 50 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 221
 55 **Asp Ile Ile Pro Arg Leu Glu Gln Asn Thr**
 1 5 10
 < 210 > 222
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 60 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

```

    < 400 > 222

    < 210 > 223
5    < 211 > 10
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

    < 220 >
10   < 223 > Fragmento de L2

    < 400 > 223
        Asp Ile Ile Pro Arg Val Glu Gln Asp Thr
            1             5             10

15   < 210 > 224
    < 211 > 10
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

    < 220 >
20   < 223 > Fragmento de L2

    < 400 > 224
        Asp Ile Ile Pro Lys Val Glu Gln Lys Thr
            1             5             10

25   < 210 > 225
    < 211 > 10
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

    < 220 >
30   < 223 > Fragmento de L2

    < 400 > 225
        Asp Val Ile Pro Lys Val Glu Gly Ser Thr
            1             5             10

35   < 210 > 226
    < 211 > 10
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

    < 220 >
40   < 223 > Fragmento de L2

    < 400 > 226
        Asp Ile Ile Pro Lys Val Glu His Asn Thr
            1             5             10

45   < 210 > 227
    < 211 > 10
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

    < 220 >
50   < 223 > Fragmento de L2

    < 400 > 227
        Asp Val Ile Pro Lys Val Glu Gln Asn Thr
            1             5             10

55   < 210 > 228
    < 211 > 10
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

    < 220 >
60   < 223 > Fragmento de L2

    < 220 >
65   < 223 > Fragmento de L2

```

ES 2 633 299 T3

< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 228

5 **Asp Val Ile Pro Lys Val Glu His Asn Thr**
 1 5 10

< 210 > 229
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 10 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

15 < 400 > 229 **Asp Val Ile Asn Lys Val Glu His Thr Thr**
 1 5 10

< 210 > 230
 < 211 > 10
 20 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

25 < 400 > 230 **Asp Val Arg Asn Lys Val Glu Gly Thr Thr**
 1 5 10

< 210 > 231
 30 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 35 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 231 **Asp Val Lys Asn Lys Val Glu Ala Asp Thr**
 1 5 10

40 < 210 > 232
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

45 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 232 **Asp Val Lys Asn Lys Val Glu Ala Asn Thr**
 1 5 10

50 < 210 > 233
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

55 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 233 **Asp Val Lys Asn Lys Val Glu Asn Asn Thr**
 1 5 10

60 < 210 > 234
 < 211 > 10
 < 212 > PRT

65

ES 2 633 299 T3

< 213 > artificial

< 220 >
5 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 234
10 **Asp Val Lys Asn Lys Val Glu Gln Thr Thr**
1 5 10

< 210 > 235
< 211 > 10
< 212 > PRT
< 213 > artificial

15 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 235
20 **Asp Val Lys Asn Lys Phe Glu Asn Ser Thr**
1 5 10

< 210 > 236
< 211 > 10
< 212 > PRT
25 < 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

30 < 400 > 236
Asp Val Gln Asn Lys Phe Glu Gly Asn Thr
1 5 10

< 210 > 237
35 < 211 > 10
< 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
40 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 237
45 **Asp Ile Gln Asn Lys Ile Glu Gln Thr Thr**
1 5 10

< 210 > 238
< 211 > 10
< 212 > PRT
< 213 > artificial

50 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 238
55 **Asp Val Ile Lys Arg Tyr Glu Gln Thr Thr**
1 5 10

< 210 > 239
< 211 > 9
60 < 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
65 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 239
 Val Ile Asn Lys Val Glu Gln Thr Thr
 1 5
 5 < 210 > 240
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 10 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 240

 15 **Val Ile Asn Lys Val Glu Gln Ser Thr**
 1 5
 < 210 > 241
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 20 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 25 < 400 > 241
 Val Ile Asn Lys Val Glu Gln Lys Thr
 1 5
 < 210 > 242
 30 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 35 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 242

 Val Leu Asn Lys Val Glu Gln Thr Thr
 1 5
 40 < 210 > 243
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 45
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 243
 50 **Val Val Asn Lys Val Glu Gln Thr Thr**
 1 5
 < 210 > 244
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 55 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 60 < 400 > 244
 Val Ile Asn Lys Val Glu Ser Thr Thr
 1 5
 < 210 > 245
 < 211 > 9
 65

< 212 > PRT
 < 213 > artificial
 5 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 245 **Val Ile Asn Lys Val Glu Gln Asn Thr**
 10 1 5
 < 210 > 246
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 15 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 246
 20 **Val Val Pro Lys Val Glu Gly Asp Thr**
 1 5
 < 210 > 247
 < 211 > 9
 25 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 30 < 400 > 247
 Val Ile Pro Lys Val Glu Gly Asp Thr
 1 5
 35 < 210 > 248
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 40 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 400 > 248
 45 **Ile Ile Pro Arg Val Glu Gln Asn Thr**
 1 5
 < 210 > 249
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 50 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 55 < 400 > 249
 Ile Ile Pro Arg Leu Glu Gln Asn Thr
 1 5
 < 210 > 250
 < 211 > 9
 60 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 65

ES 2 633 299 T3

< 400 > 250
 Ile Ile Pro Arg Val Glu Gln Asp Thr
 1 5
 5
 < 210 > 251
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 10
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 251
 Val Ile Pro Lys Val Glu Gly Thr Thr
 1 5
 15
 < 210 > 252
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 20
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 252
 Ile Ile Pro Lys Val Glu Gln Lys Thr
 1 5
 25
 < 210 > 253
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 30
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 35
 < 400 > 253
 Val Ile Pro Lys Val Glu Gly Ser Thr
 1 5
 40
 < 210 > 254
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 45
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 254
 Ile Ile Pro Lys Val Glu His Asn Thr
 1 5
 50
 < 210 > 255
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 55
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 60
 < 400 > 255
 Val Ile Pro Lys Val Glu Gln Asn Thr
 1 5
 65
 < 210 > 256

ES 2 633 299 T3

< 211 > 9
< 212 > PRT
< 213 > artificial
5
< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 256 **Val Ile Pro Lys Val Glu His Asn Thr**
10 1 5

< 210 > 257
< 211 > 9
< 212 > PRT
15 < 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

20 < 400 > 257 **Val Ile Asn Lys Val Glu His Thr Thr**
 1 5

< 210 > 258
25 < 211 > 9
< 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
30 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 258 **Val Arg Asn Lys Val Glu Gly Thr Thr**
35 1 5

< 210 > 259
< 211 > 9
< 212 > PRT
< 213 > artificial
40 < 220 >

< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 259 **Val Lys Asn Lys Val Glu Ala Asp Thr**
45 1 5

< 210 > 260
< 211 > 9
50 < 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

55 < 400 > 260 **Val Lys Asn Lys Val Glu Ala Asn Thr**
 1 5

< 210 > 261
60 < 211 > 9
< 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
65

< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 261

5 Val Lys Asn Lys Val Glu Asn Asn Thr
1 5

< 210 > 262
< 211 > 9
< 212 > PRT
10 < 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

15 < 400 > 262

Val Lys Asn Lys Val Glu Gln Thr Thr
1 5

< 210 > 263
20 < 211 > 9
< 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
25 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 263

Val Lys Asn Lys Phe Glu Asn Ser Thr
1 5

30 < 210 > 264
< 211 > 9
< 212 > PRT
< 213 > artificial

35 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 400 > 264

40 Val Gln Asn Lys Phe Glu Gly Asn Thr
1 5

< 210 > 265
< 211 > 9
< 212 > PRT
45 < 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

50 < 400 > 265

Ile Gln Asn Lys Ile Glu Gln Thr Thr
1 5

< 210 > 266
55 < 211 > 9
< 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
60 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 266

Val Ile Lys Arg Tyr Glu Gln Thr Thr
1 5

65

< 210 > 267
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 5 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 10 < 400 > 267
 Ile Asn Lys Val Glu Gln Thr Thr
 1 5

 < 210 > 268
 < 211 > 8
 15 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 20 < 400 > 268
 Ile Asn Lys Val Glu Gln Thr Thr
 1 5

 25 < 210 > 269
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 30 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 269
 Ile Asn Lys Val Glu Gln Lys Thr
 1 5

 35 < 210 > 270
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 40 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 45 < 400 > 270
 Leu Asn Lys Val Glu Gln Thr Thr
 1 5

 50 < 210 > 271
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 55 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 271
 Val Asn Lys Val Glu Gln Thr Thr
 1 5

 60 < 210 > 272
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 65

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

5 < 400 > 272
 Ile Asn Lys Val Glu Ser Thr Thr
 1 5

< 210 > 273
 < 211 > 8
 10 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

15 < 400 > 273
 Ile Asn Lys Val Glu Gln Asn Thr
 1 5

20 < 210 > 274
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

25 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 274
 Val Pro Lys Val Glu Gly Asp Thr
 1 5

30 < 210 > 275
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

35 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 275
 Ile Pro Lys Val Glu Gly Asp Thr
 1 5

< 210 > 276
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 45 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

50 < 400 > 276
 Ile Pro Arg Val Glu Gln Asn Thr
 1 5

< 210 > 277
 < 211 > 8
 55 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

60 < 400 > 277
 Ile Pro Arg Leu Glu Gln Asn Thr
 1 5

< 210 > 278
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 5 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 10 < 400 > 278
 Ile Pro Arg Val Glu Gln Asp Thr
 1 5

 15 < 210 > 279
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 20 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 279
 Ile Pro Lys Val Glu Gly Thr Thr
 1 5
 25
 < 210 > 280
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 30
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 400 > 280
 35 Ile Pro Lys Val Glu His Lys Thr
 1 5

 < 210 > 281
 < 211 > 8
 40 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 45
 < 400 > 281
 Ile Pro Lys Val Glu Gly Ser Thr
 1 5

 50 < 210 > 282
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 55
 < 400 > 282
 Ile Pro Lys Val Glu His Asn Thr
 1 5
 60
 < 210 > 283
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 65

< 213 > artificial

< 220 >
 5 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 283

10 Ile Pro Lys Val Glu Gln Asn Thr
 1 5

< 210 > 284
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

15 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 284

20 Ile Asn Lys Val Glu His Thr Thr
 1 5

< 210 > 285
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

25 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

30 < 400 > 285

 Arg Asn Lys Val Glu Gly Thr Thr
 1 5

< 210 > 286
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

35 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

40 < 400 > 286

 Lys Asn Lys Val Glu Ala Asp Thr
 1 5

45 < 210 > 287
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

50 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 287

55 Lys Asn Lys Val Glu Ala Asn Thr
 1 5

< 210 > 288
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

60 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

65

< 400 > 288
 Lys Asn Lys Val Glu Asn Asn Thr
 1 5

5
 < 210 > 289
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

10
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 289
 Lys Asn Lys Val Glu Gln Thr Thr
 1 5

15
 < 210 > 290
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

20
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 290
 Lys Asn Lys Phe Glu Asn Ser Thr
 1 5

25
 < 210 > 291
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

30
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 291
 Lys Asn Lys Phe Glu Asn Ser Thr
 1 5

35
 < 210 > 292
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

40
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 292
 Gln Asn Lys Ile Glu Gln Thr Thr
 1 5

45
 < 210 > 293
 < 211 > 8
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

50
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 400 > 293
 Ile Lys Arg Tyr Glu Gln Thr Thr
 1 5

55
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

60


```

5  < 210 > 294
    < 211 > 9
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

10  < 220 >
    < 223 > Fragmento de L2

    < 400 > 294
        Thr Gly Tyr Ile Pro Leu Gln Thr Arg
        1                5

15  < 210 > 295
    < 211 > 9
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

    < 220 >
    < 223 > Fragmento de L2

20  < 400 > 295
        Thr Gly Tyr Val Pro Leu Gly Ser Thr
        1                5

25  < 210 > 296
    < 211 > 9
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

30  < 220 >
    < 223 > Fragmento de L2

    < 400 > 296

35  < 210 > 297
    < 211 > 9
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

    < 220 >
    < 223 > Fragmento de L2

    < 400 > 297
        Thr Gly Tyr Val Pro Leu Ser Thr Gly
        1                5

40  < 210 > 298
    < 211 > 9
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

    < 220 >
    < 223 > Fragmento de L2

45  < 400 > 298
        Thr Gly Tyr Val Pro Leu Ser Thr Gly
        1                5

50  < 210 > 299
    < 211 > 9
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

    < 220 >
    < 223 > Fragmento de L2

    < 400 > 298
        Thr Gly Tyr Ile Pro Leu Gln Ser Thr
        1                5

55  < 210 > 299
    < 211 > 9
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

60  < 210 > 299
    < 211 > 9
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

65  < 210 > 299
    < 211 > 9
    < 212 > PRT
    < 213 > artificial

```

ES 2 633 299 T3

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

5 < 400 > 299

Thr	Gly	Tyr	Val	Pro	Val	Gly	Ser	Thr
1				5				

< 210 > 300
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

10 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

15 < 400 > 300

Thr	Gly	Tyr	Val	Pro	Leu	Gln	Thr	Ser
1				5				

20 < 210 > 301
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

25 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

30 < 400 > 301

Thr	Gly	Tyr	Val	Pro	Leu	Thr	Thr	Gly
1				5				

< 210 > 302
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

35 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

40 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

45 < 400 > 302

Arg	Gly	Cys	Lys	Gln	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp	Val	Ile	Asn	Lys
1				5					10					15	

50

Val	Glu	Gln
-----	-----	-----

< 210 > 303
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

55 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

60 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

65

ES 2 633 299 T3

< 400 > 303

5 **Arg Gly Cys Lys Ala Xaa Asn Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Asn Lys**
 1 5 10 15

Val Glu Gln

10 < 210 > 304
< 211 > 19
< 212 > PRT
< 213 > artificial

15 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 220 >
< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
20 < 222 > (6)..(6)
< 223 > Xaa represent Gly ó Ala

< 400 > 304

25 **Arg Gly Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Asn Lys**
 1 5 10 15

Val Glu Gln

30
35 < 210 > 305
< 211 > 19
< 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

40 < 220 >
< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (6)..(6)
< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 305

45 **Gln Ser Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Leu Asn Lys**
 1 5 10 15

Val Glu Gln

50
55 < 210 > 306
< 211 > 19
< 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

60 < 220 >
< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (6)..(6)
< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

65

ES 2 633 299 T3

< 400 > 306

	Gln	Ser	Cys	Lys	Ala	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp	Val	Val	Asn	Lys
5	1				5					10					15	

Val Glu Gln

10 < 210 > 307
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

15 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD

20 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 307

	Gln	Thr	Cys	Lys	Gln	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp	Val	Ile	Asn	Lys
25	1				5					10					15	

Val Glu Gln

30 < 210 > 308
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

35 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD

40 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 308

	Gln	Thr	Cys	Lys	Gln	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp	Val	Ile	Asn	Lys
45	1				5					10					15	

Val Glu Gln

50 < 210 > 309
 < 211 > 19
 < 212 > PRT

55 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

60 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

ES 2 633 299 T3

< 400 > 309

5 **Arg Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Asn Lys**
 1 5 10 15

Val Glu Ser

10 < 210 > 310
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

15 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 20 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 310

25 **Arg Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Asn Lys**
 1 5 10 15

Val Glu Gln

30 < 210 > 311
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

35 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 40 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 311

45 **Lys Gly Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Asn Lys**
 1 5 10 15

Val Glu Gln

50 < 210 > 312
 < 211 > 19
 55 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

60 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

65

ES 2 633 299 T3

< 400 > 312

5 **Arg Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Val Pro Lys**
 1 5 10 15

Val Glu Gly

10

< 210 > 313
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

15

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

20

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 313

25

Arg Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Pro Lys
 1 5 10 15

30

Val Glu Gly

35

< 210 > 314
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

40

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

45

< 400 > 314

Arg Thr Cys Lys Val Xaa Gly Thr Cys Pro Ala Asp Val Val Pro Lys
 1 5 10 15

50

Val Glu Gly

55

< 210 > 315
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

60

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

65

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)

< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 315

5 **Arg Thr Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Arg Pro Ala Asp Val Ile Pro Lys**
 1 5 10 15

10 **Val Glu Gly**

< 210 > 316
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 15 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

20 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

25 < 400 > 316

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

30 **Leu Glu Gly**

< 210 > 317
 35 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 40 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 45 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 317

50 **Arg Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Arg**
 1 5 10 15

Leu Glu Gln

55 < 210 > 318
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

60 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >

< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

5
 < 400 > 318

Arg Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Arg
1 5 10 15

10
Val Glu Gln

15
 < 210 > 319
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

20
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

25
 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

30
Lys Thr Cys Lys Val Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Pro Lys
1 5 10 15

Val Glu Gly

35
 < 210 > 320
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

40
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

45
 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

50
 < 400 > 320

Lys Thr Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Pro Lys
1 5 10 15

55
Val Glu Gly

60
 < 210 > 321
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

65
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

ES 2 633 299 T3

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 5 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 < 400 > 324
 10 **Lys Thr Cys Lys Leu Xaa Gly Thr Cys Pro Glu Asp Val Ile Asn Lys**
 1 5 10 15

 Val Glu Gln
 15 < 210 > 325
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 20 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 25 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 < 400 > 325
 30 **Lys Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Lys**
 1 5 10 15

 Ile Glu Gly
 35

 < 210 > 326
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 40 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 45 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 50 < 400 > 326
 Lys Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Val Pro Lys
 1 5 10 15

 55 **Val Glu Gly**

 < 210 > 327
 < 211 > 19
 60 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 65

ES 2 633 299 T3

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 5 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 327

10 **Ser Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Arg**
 1 5 10 15

Val Glu Gln

15 < 210 > 328
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

20 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 25 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 328

30 **Lys Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Pro Lys**
 1 5 10 15

Val Glu Gly

35

< 210 > 329
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 40 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

45 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

50 < 400 > 329

Gln Thr Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Ser Asp Ile Ile Pro Lys
 1 5 10 15

55

Val Glu His

< 210 > 330
 < 211 > 19
 60 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

65

ES 2 633 299 T3

< 220 >
< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (6)..(6)
5 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 330

10 Gln Thr Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Pro Lys
 1 5 10 15

 Val Glu Gln

15 < 210 > 331
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

20 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

25 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

30 < 400 > 331

 Gln Thr Cys Lys Leu Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Pro Lys
 1 5 10 15

35 Val Glu His

40 < 210 > 332
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

45 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

50 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

55 < 400 > 332

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

60 Val Glu His

 < 210 > 333
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

65 < 220 >

 100

< 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 5 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa represenst Gly ó Ala
 < 400 > 333
 10
 Lys Gln Cys Gln Leu Xaa Ala Asp Cys Pro Pro Asp Val Arg Asn Lys
 1 5 10 15

15
 Val Glu Gly

< 210 > 334
 < 211 > 19
 20 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 25
 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 30
 < 400 > 334
 Ala Lys Cys Gln Leu Xaa Gly Asn Cys Leu Pro Asp Val Lys Asn Lys
 1 5 10 15

35
 Val Glu Ala

< 210 > 335
 < 211 > 19
 40 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 45
 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 50 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 < 400 > 335
 55
 Ala Lys Cys Gln Leu Xaa Gly Asp Cys Leu Pro Asp Val Lys Asn Lys
 1 5 10 15

60
 Val Glu Ala

< 210 > 336
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 65

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

5 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

10 < 400 > 336

	Arg	His	Cys	Ala	Leu	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Asp	Asp	Val	Lys	Asn	Lys
	1				5					10					15	

15 **Val Glu Asn**

20 < 210 > 337
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

25 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

30 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 337

	Lys	His	Cys	Ala	Gly	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Glu	Asp	Val	Lys	Asn	Lys
	1				5					10					15	

35 **Val Glu Gln**

40 < 210 > 338
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

45 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

50 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 338

	Lys	Thr	Cys	Leu	Gln	Xaa	Gly	Asp	Cys	Ile	Pro	Asp	Val	Lys	Asn	Lys
	1				5					10					15	

55 **Phe Glu Asn**

60 < 210 > 339
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

65

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

5 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

10 < 400 > 339

	Arg	Ser	Cys	Leu	Gln	Xaa	Gly	Asp	Cys	Ile	Pro	Asp	Val	Gln	Asn	Lys
	1				5					10					15	

15 **Phe Glu Gly**

20 < 210 > 340
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

25 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

30 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 340

	Gln	Thr	Cys	Lys	Ala	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp	Val	Ile	Pro	Lys
	1				5					10					15	

35 **Val Glu Gly**

40 < 210 > 341
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

45 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

50 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 341

	Lys	Thr	Cys	Lys	Gln	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp	Val	Val	Pro	Lys
	1				5					10					15	

55 **Val Glu Gly**

60 < 210 > 342
 < 211 > 19
 < 212 > PRT

65

ES 2 633 299 T3

< 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 5 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 10 < 400 > 342
 Arg Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Asn Lys
 1 5 10 15
 15 Val Glu Gly
 < 210 > 343
 20 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 25 < 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 30 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 < 400 > 343
 Lys Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Ser Asp Val Ile Asn Lys
 35 1 5 10 15
 Val Glu Gly
 40 < 210 > 344
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 45 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 50 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 400 > 344
 55 Lys Thr Cys Lys Leu Xaa Gly Thr Cys Pro Glu Asp Val Val Asn Lys
 1 5 10 15
 60 Ile Glu Gln
 < 210 > 345
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 65

< 213 > artificial

< 220 >
 5 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 10 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 345

15 **Arg Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Val Asp Lys**
 1 5 10 15

Val Glu Gly

20

< 210 > 346
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

25

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

30

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 346

35 **Ser Thr Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Val Asn Lys**
 1 5 10 15

40 **Val Glu Gly**

45

< 210 > 347
 < 211 > 19
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

50

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

55

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 347

60 **Pro Thr Cys Lys Ile Xaa Gly Asn Cys Pro Ala Asp Ile Gln Asn Lys**
 1 5 10 15

65 **Phe Glu Asn**

< 210 > 348
 < 211 > 19

< 212 > PRT
 < 213 > artificial

5 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 10 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 348

15 **Pro Ala Cys Lys Ile Xaa Asn Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Asn Lys**
 1 5 10 15

Tyr Glu Asn

20 < 210 > 349
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

25 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 30 < 222 > (6)..(6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 349

35 **Arg Gly Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp**
 1 5 10

< 210 > 350
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 50 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 350

Arg Gly Cys Lys Ala Xaa Asn Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

< 210 > 351
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

60 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >

65

< 213 > artificial

< 220 >
 5 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6)..(6)
 10 < 223 > Xaa represent Gly ó Ala

< 400 > 355
Lys Gly Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

15 < 210 > 356
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

20 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 25 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 356
Pro Thr Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

30 < 210 > 357
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

35 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 40 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 357
Arg Thr Cys Lys Val Xaa Gly Thr Cys Pro Ala Asp
 1 5 10

< 210 > 358
 < 211 > 12
 50 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

55 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

60 < 400 > 358
Arg Thr Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Arg Pro Ala Asp
 1 5 10

65

< 210 > 359
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 5 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 10 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 15 < 400 > 359

 Lys Thr Cys Lys Val Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp

 20
 1 5 10

 < 210 > 360
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 25 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 30 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 35 < 400 > 360

 Lys Thr Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

 < 210 > 361
 40 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 45 < 223 > Fragmento de L2

 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 50 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 < 400 > 361

 Arg Thr Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

 55 < 210 > 362
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 60 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 220 >
 65

- < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
- 5 < 400 > 362
- | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | Ser | Thr | Cys | Lys | Ala | Xaa | Gly | Thr | Arg | Pro | Pro | Asp |
| | 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | |
- 10 < 210 > 363
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
- 15 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
- < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
- 20 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
- < 400 > 363
- | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | Ser | Thr | Cys | Lys | Ala | Xaa | Gly | Thr | Cys | Pro | Ala | Asp |
| | 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | |
- 25 < 210 > 364
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
- 30 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
- 35 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
- 40 < 400 > 364
- | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | Lys | Thr | Cys | Lys | Leu | Xaa | Gly | Thr | Cys | Pro | Glu | Asp |
| | 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | |
- 45 < 210 > 365
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
- 50 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
- < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
- 55 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
- < 400 > 365
- | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | Ala | Thr | Cys | Lys | Gln | Xaa | Gly | Thr | Cys | Pro | Pro | Asp |
| | 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | |
- 60 < 210 > 366
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
- 65

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

5 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

10 < 400 > 366

	Ser	Thr	Cys	Lys	Gln	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp
	1				5					10		

< 210 > 367
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

15

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

20

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

25

< 400 > 367

	Gln	Thr	Cys	Lys	Ala	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Ser	Asp
	1				5					10		

30 < 210 > 368
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

35

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

40

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

45

< 400 > 368

	Gln	Thr	Cys	Lys	Leu	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp
	1				5					10		

< 210 > 369
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

50

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

55

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

60

< 400 > 369

	Lys	Gln	Cys	Gln	Leu	Xaa	Ala	Asp	Cys	Pro	Pro	Asp
	1				5					10		

65

5 < 210 > 370
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

10 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

15 < 400 > 370
Ala Lys Cys Gln Leu Xaa Gly Asn Cys Leu Pro Asp
1 5 10

20 < 210 > 371
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

25 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

30 < 400 > 371
Ala Lys Cys Gln Leu Xaa Gly Asp Cys Leu Pro Asp
1 5 10

35 < 210 > 372
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

40 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

45 < 400 > 372
Arg His Cys Ala Leu Xaa Gly Thr Cys Pro Asp Asp
1 5 10

50 < 210 > 373
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

55 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

60 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

65 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 373
 Lys His Cys Ala Gly Xaa Gly Thr Cys Pro Glu Asp
 1 5 10
 5
 < 210 > 374
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 10
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 15 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 < 400 > 374
 20 Lys Thr Cys Leu Gln Xaa Gly Asp Cys Ile Pro Asp
 1 5 10
 < 210 > 375
 < 211 > 12
 25 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 30 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 35 < 400 > 375
 Arg Ser Cys Leu Gln Xaa Gly Asp Cys Ile Pro Asp
 1 5 10
 40 < 210 > 376
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 45 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 50 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 < 400 > 376
 55 Gln Thr Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10
 < 210 > 377
 < 211 > 12
 60 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 65

ES 2 633 299 T3

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 5 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 377

	Lys	Thr	Cys	Lys	Gln	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Glu	Asp
10	1				5					10		

< 210 > 378
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 15 < 220 >

< 223 > Fragmento de L2
 < 220 >

20 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 378

	Lys	Thr	Cys	Lys	Gln	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Ser	Asp
25	1				5					10		

< 210 > 379
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 30 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

35 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

40 < 400 > 379

	Lys	Thr	Cys	Lys	Gln	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Ser	Asp
	1				5					10		

< 210 > 380
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 50 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (6) .. (6)
 55 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 380

	Pro	Thr	Cys	Lys	Ile	Xaa	Gly	Asn	Cys	Pro	Ala	Asp
60	1				5					10		

< 210 > 381
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 65

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

5 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

10 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

15 < 400 > 385 Ser Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

< 210 > 386
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 20 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

25 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

30 < 400 > 386
 Lys Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Ile Pro Asp
 1 5 10

35 < 210 > 387
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

40 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

45 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

50 < 400 > 387
 Gly Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

55 < 210 > 388
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

60 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

65 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

ES 2 633 299 T3

< 400 > 388

	Lys	Cys	Lys	Ala	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp
5	1				5					10	

< 210 > 389
< 211 > 11
< 212 > PRT
< 213 > artificial

10

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

15

< 220 >
< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (5)..(5)
< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 389

	Thr	Cys	Lys	Val	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Ala	Asp
20	1				5					10	

< 210 > 390
< 211 > 11
< 212 > PRT
< 213 > artificial

25

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

30

< 220 >
< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (5)..(5)
< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

35

< 400 > 390

	Thr	Cys	Lys	Ala	Xaa	Gly	Thr	Arg	Pro	Ala	Asp
40	1				5					10	

< 210 > 391
< 211 > 11
< 212 > PRT
< 213 > artificial

45

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

50

< 220 >
< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (5)..(5)
< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 391

	Thr	Cys	Lys	Val	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp
55	1				5					10	

< 210 > 392
< 211 > 11
< 212 > PRT
< 213 > artificial

60

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

ES 2 633 299 T3

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 5 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 392

	Ser	Cys	Lys	Leu	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp
10	1				5					10	

< 210 > 393
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

15 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 20 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 393

	Ser	Cys	Lys	Gln	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Ser	Asp
25	1				5					10	

< 210 > 394
 < 211 > 11
 30 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 35 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

40 < 400 > 394

	Thr	Cys	Lys	Ala	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Ala	Asp
45	1				5					10	

< 210 > 395
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

50 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 55 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 395

	Thr	Cys	Lys	Leu	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Glu	Asp
60	1				5					10	

< 210 > 396
 < 211 > 11
 < 212 > PRT

< 213 > artificial

< 220 >

5 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >

< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD

< 222 > (5)..(5)

< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

10 < 400 > 396

	Thr	Cys	Lys	Ala	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Ser	Asp
	1				5					10	

< 210 > 397

15 < 211 > 11

< 212 > PRT

< 213 > artificial

< 220 >

20 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >

< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD

< 222 > (5)..(5)

25 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 397

	Thr	Cys	Lys	Leu	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp
	1				5					10	

30 < 210 > 398

< 211 > 11

< 212 > PRT

< 213 > artificial

35 < 220 >

< 223 > Fragmento de L2

< 220 >

40 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD

< 222 > (5)..(5)

< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 398

45

	Gln	Cys	Gln	Leu	Xaa	Ala	Asp	Cys	Pro	Pro	Asp
	1				5					10	

< 210 > 399

< 211 > 11

< 212 > PRT

50 < 213 > artificial

< 220 >

< 223 > Fragmento de L2

< 220 >

55 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD

< 222 > (5)..(5)

< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 399

60

	Lys	Cys	Gln	Leu	Xaa	Gly	Asn	Cys	Leu	Pro	Asp
	1				5					10	

- < 210 > 400
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 5 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 10 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 15 < 400 > 400

Lys	Cys	Gln	Leu	Xaa	Gly	Asp	Cys	Leu	Pro	Asp
1				5					10	

 < 210 > 401
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 30 < 400 > 401

His	Cys	Ala	Leu	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Asp	Asp
1				5					10	

 < 210 > 402
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 50 < 400 > 402

His	Cys	Ala	Gly	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Glu	Asp
1				5					10	

 < 210 > 403
 < 211 > 11
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 65

< 213 > artificial

< 220 >

5 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >

< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD

< 222 > (4)..(4)

10 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 415

	Cys	Lys	Ala	Xaa	Gly	Thr	Arg	Pro	Ala	Asp
	1				5					10

15 < 210 > 416

< 211 > 10

< 212 > PRT

< 213 > artificial

20 < 220 >

< 223 > Fragmento de L2

< 220 >

< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD

25 < 222 > (4)..(4)

< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 416

	Cys	Lys	Ala	Xaa	Gly	Thr	Arg	Pro	Ala	Asp
	1				5					10

30 < 210 > 417

< 211 > 10

< 212 > PRT

35 < 213 > artificial

< 220 >

< 223 > Fragmento de L2

40 < 220 >

< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD

< 222 > (4)..(4)

< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

45 < 400 > 417

	Cys	Lys	Ala	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Ala	Asp
	1				5					10

< 210 > 418

< 211 > 10

50 < 212 > PRT

< 213 > artificial

< 220 >

< 223 > Fragmento de L2

55 < 220 >

< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD

< 222 > (4)..(4)

< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

60 < 400 > 418

	Cys	Lys	Leu	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Glu	Asp
	1				5					10

< 210 > 419
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 5 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 10 < 220 >

 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Fragmento de L2

 15 < 400 > 419

Cys	Lys	Ala	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Ser	Asp
1				5					10

 20 < 210 > 420
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 25 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 30 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 < 400 > 420

Cys	Lys	Leu	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp
1				5					10

 35 < 210 > 421
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 40 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 45 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 50 < 400 > 421

Cys	Gln	Leu	Xaa	Ala	Asp	Cys	Pro	Pro	Asp
1				5					10

 < 210 > 422
 55 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 60 < 223 > Fragmento de L2

 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 65

< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 422

5 **Cys Gln Leu Xaa Gly Asn Cys Leu Pro Asp**

 1 5 10

10 < 210 > 423
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

15 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD

20 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 423

25 **Cys Gln Leu Xaa Gly Asp Cys Leu Pro Asp**

 1 5 10

< 210 > 424
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

30 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD

35 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 424

40 **Cys Ala Leu Xaa Gly Thr Cys Pro Asp Asp**

 1 5 10

< 210 > 425
 < 211 > 10
 < 212 > PRT

45 < 213 > artificial
 < 220 >

< 223 > Fragmento de L2
 < 220 >

50 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 425

55 **Cys Ala Gly Xaa Gly Thr Cys Pro Glu Asp**

 1 5 10

< 210 > 426
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >

65

< 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 5 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 426
 10 **Cys Leu Gln Xaa Gly Asp Cys Ile Pro Asp**
 1 5 10

< 210 > 427
 < 211 > 10
 15 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 20

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 25

< 400 > 427
 Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 1 5 10

< 210 > 428
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 30

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 35

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 40

< 400 > 428
 Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Ser Asp
 1 5 10

< 210 > 429
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 50 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 55

< 400 > 429
 Cys Lys Ile Xaa Gly Asn Cys Pro Ala Asp
 1 5 10

< 210 > 430
 65

ES 2 633 299 T3

< 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 5
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 10 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 < 400 > 430
 15

Cys	Lys	Ile	Xaa	Asn	Thr	Cys	Pro	Pro	Asp
1				5					10

 < 210 > 431
 20 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 25 < 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 30 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 35 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 < 400 > 431

Gly	Cys	Lys	Gln	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro
1				5					10

 < 210 > 432
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 45
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 50 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 < 400 > 432
 55

Gly	Cys	Lys	Ala	Xaa	Asn	Thr	Cys	Pro	Pro
1				5					10

 < 210 > 433
 < 211 > 10
 60 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 65

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 5 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 < 400 > 433
 Gly Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro
 10 1 5 10
 < 210 > 434
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 15
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 220 >
 20 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 < 400 > 434
 25 Ser Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5 10
 < 210 > 435
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 30 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 35 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 40 < 400 > 435
 Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5 10
 < 210 > 436
 45 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 50 < 223 > Fragmento de L2

 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 55 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 < 400 > 436
 Gly Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro
 60 1 5 10
 < 210 > 437
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 65

- < 220 >
< 223 > Fragmento de L2
- 5 < 220 >
< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (5)..(5)
< 223 > Xaa representa Gly ó Ala
- 10 < 400 > 437

Thr	Cys	Lys	Gln	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro
1				5					10
- < 210 > 438
< 211 > 10
< 212 > PRT
< 213 > artificial
- 20 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2
- < 220 >
< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (5)..(5)
25 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
- < 400 > 438

Thr	Cys	Lys	Val	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Ala
1				5					10
- 30 < 210 > 439
< 211 > 10
< 212 > PRT
< 213 > artificial
- 35 < 220 >
< 223 > Xaa representa Gly ó Ala
- < 220 >
< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
40 < 222 > (5)..(5)
< 223 > Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
- < 400 > 439

Thr	Cys	Lys	Ala	Xaa	Gly	Thr	Arg	Pro	Ala
1				5					10
- 45 < 210 > 440
< 211 > 10
< 212 > PRT
50 < 213 > artificial
- < 220 >
< 223 > Fragmento de L2
- 55 < 220 >
< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (5)..(5)
< 223 > Xaa representa Gly ó Ala
- 60 < 400 > 440

Thr	Cys	Lys	Val	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro
1				5					10
- < 210 > 441
- 65

ES 2 633 299 T3

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

5
< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 220 >
10 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (5)..(5)
< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 441

15 **Thr Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro**
 1 5 10

< 210 > 442
< 211 > 10
< 212 > PRT
20 < 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 220 >
25 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (5)..(5)
< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 442

30 **Thr Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro**
 1 5 10

< 210 > 443
< 211 > 10
< 212 > PRT
35 < 213 > artificial

< 220 >
40 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (5)..(5)
45 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 443

50 **Thr Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Ala**
 1 5 10

< 210 > 444
< 211 > 10
< 212 > PRT
< 213 > artificial

55
< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 220 >
60 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (5)..(5)
< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 444
65

Thr Cys Lys Leu Xaa Gly Thr Cys Pro Glu
 1 5 10
 5 < 210 > 445
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 10 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 15 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 < 400 > 445
 Thr Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Ser
 1 5 10
 20 < 210 > 446
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 25 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 30 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 35 < 400 > 446
 Thr Cys Lys Leu Xaa Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5 10
 40 < 210 > 447
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 45 < 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 50 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 < 400 > 447
 Gln Cys Gln Leu Xaa Ala Asp Cys Pro Pro
 1 5 10
 55 < 210 > 448
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 60 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 65 < 222 > (5)..(5)

< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 448

5 **Lys Cys Gln Leu Xaa Gly Asn Cys Leu Pro**
 1 5 10

< 210 > 449
 < 211 > 10
 < 212 > PRT

10 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

15 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

20 < 400 > 449

Lys Cys Gln Leu Xaa Gly Asp Cys Leu Pro
 1 5 10

< 210 > 450
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

25 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

30 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

35 < 400 > 450

His Cys Ala Leu Xaa Gly Thr Cys Pro Asp
 1 5 10

40 < 210 > 451
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

45 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

50 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

55 < 400 > 451

His Cys Ala Gly Xaa Gly Thr Cys Pro Glu
 1 5 10

< 210 > 452
 < 211 > 10
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

60 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

65

ES 2 633 299 T3

< 220 >
< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (5)..(5)
5 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 452
 Thr Cys Leu Gln Xaa Gly Asp Cys Ile Pro
 1 5 10

10 < 210 > 453
< 211 > 10
< 212 > PRT
< 213 > artificial

15 < 220 >
< 223 > Fragmento de L2

< 220 >
20 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (5)..(5)
< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 453
25 **Ser Cys Leu Gln Xaa Gly Asp Cys Ile Pro**
 1 5 10

< 210 > 454
< 211 > 10
< 212 > PRT
30 < 213 > artificial

< 220 >
< 223 > Fragmento de L2

35 < 220 >
< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (5)..(5)
< 223 > Xaa representa Gly ó Ala

40 < 400 > 454
 Thr Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5 10

< 210 > 455
45 < 211 > 10
< 212 > PRT
< 213 > artificial

< 220 >
50 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
< 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
< 222 > (5)..(5)
55 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 455
 Thr Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Ser
 1 5 10

60 < 210 > 456
< 211 > 10
< 212 > PRT
< 213 > artificial

65

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

5 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

10 < 400 > 456

Thr	Cys	Lys	Ile	Xaa	Gly	Asn	Cys	Pro	Ala
1				5					10

 < 210 > 457
 < 211 > 10

15 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

20 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (5)..(5)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

25 < 400 > 457

Ala	Cys	Lys	Ile	Xaa	Asn	Thr	Cys	Pro	Pro
1				5					10

 < 210 > 458
 < 211 > 9

30 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

35 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

40 < 400 > 458

Cys	Lys	Gln	Xaa	Gly	Thr	Cys	Pro	Pro
1				5				

 < 210 > 459
 < 211 > 9

45 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

50 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD

55 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 459

Cys	Lys	Ala	Xaa	Asn	Thr	Cys	Pro	Pro
1				5				

 < 210 > 460
 < 211 > 9

60 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

65

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

5 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

10 < 400 > 460
 Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5

 < 210 > 461
 15 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 20 < 223 > Fragmento de L2

 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 25 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 < 400 > 461
 Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5

30 < 210 > 462
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

35 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 220 >
 40 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 < 400 > 462
 45 **Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Pro**
 1 5

 < 210 > 463
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 50 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

55 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

60 < 400 > 463
 Cys Lys Val Xaa Gly Thr Cys Pro Ala
 1 5

 < 210 > 464

65

< 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 5
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 10 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 < 400 > 464
 15 **Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Arg Pro Ala**
 1 5
 < 210 > 465
 < 211 > 9
 20 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 25
 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 30
 < 400 > 465
 Cys Lys Val Xaa Gly Thr Cys Pro Pro
 1 5
 35 < 210 > 466
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 40 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 45 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 < 400 > 466
 50 **Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Ala**
 1 5
 < 210 > 467
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 55
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 60 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 < 400 > 467
 65

Cys Lys Leu Xaa Gly Thr Cys Pro Glu
1 5
 5 < 210 > 468
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 10 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 15 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 < 400 > 468
Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Ser
1 5
 20 < 210 > 469
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 25 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 30 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 35 < 400 > 469 **Cys Lys Leu Xaa Gly Thr Cys Pro Pro**
 40 **1 5**
 < 210 > 470
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 45 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 < 220 >
 50 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 < 400 > 470
Cys Gln Leu Xaa Gly Asn Cys Leu Pro
1 5
 55 < 210 > 471
 < 211 > 9
 60 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 65

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 5 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 < 400 > 471
 Cys Gln Leu Xaa Gly Asp Cys Leu Pro
 1 5
 10 < 210 > 472
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 15 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 220 >
 20 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 < 400 > 472
 25 Cys Gln Leu Xaa Gly Asp Cys Leu Pro
 1 5

 < 210 > 473
 < 211 > 9
 30 < 212 > PRT
 < 213 > artificial

 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 35 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 40 < 400 > 473
 Cys Ala Leu Xaa Gly Thr Cys Pro Asp
 1 5
 45 < 210 > 474
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 50 < 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

 < 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 55 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

 < 400 > 474
 60 Cys Ala Gly Xaa Gly Thr Cys Pro Glu
 1 5

 < 210 > 475
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 65

< 213 > artificial

< 220 >
 5 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 10 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala

< 400 > 475
 Cys Leu Gln Xaa Gly Asp Cys Ile Pro
 15 1 5

< 210 > 476
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 20

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 25

< 400 > 476
 Cys Lys Ala Xaa Gly Thr Cys Pro Pro
 30 1 5

< 210 > 477
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 35

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 40

< 400 > 477
 Cys Lys Gln Xaa Gly Thr Cys Pro Ser
 45 1 5

< 210 > 478
 < 211 > 9
 < 212 > PRT
 < 213 > artificial
 50

< 220 >
 < 223 > Fragmento de L2
 55

< 220 >
 < 221 > CARACTERÍSTICA DE DIVERSIDAD
 < 222 > (4)..(4)
 < 223 > Xaa representa Gly ó Ala
 60

< 400 > 478
 Cys Lys Ile Xaa Gly Asn Cys Pro Ala
 1 5
 65

< 211 > 7
< 212 > PRT
< 213 > artificial

5

< 220 >
< 223 > sitio de bucle de la proteína de unión a la bilina

< 400 > 484

10 **Thr Tyr Gly Gly Val Thr Lys**
 1 5

< 210 > 485
< 211 > 5
< 212 > PRT
< 213 > artificial

15

< 220 >
< 223 > sitio de bucle

< 400 > 485

20 **Tyr Lys Gly Gln Pro**
 1 5

< 210 > 486
< 211 > 19
< 212 > PRT
< 213 > Virus del papiloma humano del tipo 18

25

< 400 > 486

30 **Lys Thr Cys Lys Gln Ser Gly Thr Cys Pro Ser Asp Val Val Asn Lys**
 1 5 10 15

Val Glu Gly

35

< 210 > 487
< 211 > 19
< 212 > PRT
< 213 > Virus del papiloma humano del tipo 31

40

< 400 > 487

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

45

Ile Glu His

50

< 210 > 488
< 211 > 19
< 212 > PRT
< 213 > Virus del papiloma humano del tipo 68

< 400 > 488

55 **Lys Thr Cys Lys Gln Ser Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Ile Asp Lys**
 1 5 10 15

60 **Val Glu Gly**

< 210 > 489
< 211 > 19
< 212 > PRT
< 213 > Virus del papiloma humano del tipo 82

65

ES 2 633 299 T3

< 400 > 489

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

Val Lys Gly

10 < 210 > 490
 < 211 > 12
 < 212 > PRT
 < 213 > Virus del papiloma humano del tipo 18

15 < 400 > 490
 Lys Thr Cys Lys Gln Ser Gly Thr Cys Pro Ser Asp
 1 5 10

20 < 210 > 491
 < 211 > 195
 < 212 > PRT
 < 213 > Secuencia Artificial

25 < 220 >
 < 223 > (SEQ ID NO: 2) x 3+ (SEQ ID NO: 487) x 3 +(SEQ ID NO: 77) x 3 con tripéptidos de engarce (GGP)

< 400 > 491

30 Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Lys
 1 5 10 15

35 Val Glu Gly Gly Gly Pro Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro
 20 25 30

40 Pro Asp Ile Ile Pro Lys Val Glu Gly Gly Gly Pro Lys Thr Cys Lys
 35 40 45

45 Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Lys Val Glu Gly Gly
 50 55 60

50 Gly Pro Gln Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Ser Asp Val Ile
 65 70 75 80

55 Pro Lys Ile Glu His Gly Gly Pro Gln Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr
 85 90 95

60 Cys Pro Ser Asp Val Ile Pro Lys Ile Glu His Gly Gly Pro Gln Thr
 100 105 110

60 Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Ser Asp Val Ile Pro Lys Ile Glu
 115 120 125

ES 2 633 299 T3

5 His Gly Gly Pro Ser Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
130 135 140

10 Val Val Asn Lys Val Glu Gly Gly Gly Pro Ser Thr Cys Lys Ala Ala
145 150 155 160

15 Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Val Asn Lys Val Glu Gly Gly Gly Pro
165 170 175

20 Ser Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Val Asn Lys
180 185 190

25 Val Glu Gly
195

< 210 > 492
< 211 > 195
< 212 > PRT
< 213 > Secuencia Artificial

30 < 220 >
< 223 > ((SEQ ID NO: 2) + (SEQ ID NO: 487) + (SEQ ID NO: 77)) x 3 con tripéptidos de engarce (GGP)

35 < 400 > 492

Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile Pro Lys
1 5 10 15

40 Val Glu Gly Gly Gly Pro Gln Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro
20 25 30

45 Ser Asp Val Ile Pro Lys Ile Glu His Gly Gly Pro Ser Thr Cys Lys
35 40 45

50 Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Val Asn Lys Val Glu Gly Gly
50 55 60

55 Gly Pro Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Ile Ile
65 70 75 80

60 Pro Lys Val Glu Gly Gly Gly Pro Gln Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr
85 90 95

65 Cys Pro Ser Asp Val Ile Pro Lys Ile Glu His Gly Gly Pro Ser Thr
100 105 110

ES 2 633 299 T3

Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Val Asn Lys Val Glu
 115 120 125
 5
 Gly Gly Gly Pro Lys Thr Cys Lys Gln Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp
 130 135 140
 10
 Ile Ile Pro Lys Val Glu Gly Gly Gly Pro Gln Thr Cys Lys Ala Ala
 145 150 155 160
 15
 Gly Thr Cys Pro Ser Asp Val Ile Pro Lys Ile Glu His Gly Gly Pro
 165 170 175
 20
 Ser Thr Cys Lys Ala Ala Gly Thr Cys Pro Pro Asp Val Val Asn Lys
 180 185 190
 25
 Val Glu Gly
 195
 < 210 > 493
 < 211 > 100
 < 212 > PRT
 30 < 213 > Pyrococcus furiosus
 < 400 > 493
 Met Ile Ile Glu Tyr Asp Gly Glu Ile Asp Phe Thr Lys Gly Arg Val
 1 5 10 15
 35
 Val Leu Trp Phe Ser Ile Pro Gly Cys Gly Pro Cys Arg Leu Val Glu
 20 25 30
 40
 Arg Phe Met Thr Glu Leu Ser Glu Tyr Phe Glu Asp Ile Gln Ile Val
 35 40 45
 45
 His Ile Asn Ala Gly Lys Trp Lys Asn Ile Val Asp Lys Phe Asn Ile
 50 55 60
 55
 Leu Asn Val Pro Thr Leu Val Tyr Leu Lys Asp Gly Arg Glu Val Gly
 65 70 75 80
 60
 Arg Gln Asn Leu Ile Arg Ser Lys Glu Glu Ile Leu Lys Lys Leu Lys
 85 90 95
 65
 Glu Leu Gln Glu
 100

ES 2 633 299 T3

< 210 > 494
 < 211 > 101
 < 212 > PRT
 5 < 213 > Thermococcus kodakarensis

< 400 > 494
 Met Ile Val Glu Tyr Asp Glu Asn Val Asp Phe Thr Lys Gly Lys Ala
 1 5 10 15
 Val Leu Trp Phe Ser Ile Pro Gly Cys Gly Pro Cys Arg Leu Val Glu
 20 25 30
 Ala Phe Met Lys Glu Leu Ser Glu Glu Phe Gly Glu Ile Ala Ile Val
 35 40 45
 His Val Asn Ala Glu Lys Trp Ser Gly Leu Val Glu Gly Phe Arg Ile
 50 55 60
 Leu Asn Val Pro Thr Leu Val Tyr Leu Lys Asp Gly Lys Glu Val Ala
 65 70 75 80
 Arg Gln Asn Leu Ile Arg Gly Lys Gly Glu Val Leu Ile Lys Phe Glu
 85 90 95
 Glu Pro Arg Glu Leu
 100

< 210 > 495
 < 211 > 105
 < 212 > PRT
 40 < 213 > Thermococcus onnurineus

< 400 > 495
 Met Ile Arg Glu Phe Asp Gly Asp Phe Gly Lys Val Glu Arg Ala Lys
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Leu Trp Phe Ser Ser Pro Gly Cys Gly Pro Cys Arg Met
 20 25 30
 Ile Glu Pro Phe Met His Glu Leu Ser Glu Glu Tyr Lys Glu Val Glu
 35 40 45
 Phe Trp Glu Val Asp Val Glu Lys His Leu Pro Leu Ala Glu Lys Phe
 50 55 60
 Asp Val Met Asn Val Pro Thr Leu Ile Tyr Leu Lys Glu Gly Asn Glu
 65 70 75 80

ES 2 633 299 T3

5 Cys Gly Pro Cys Lys Met Ile Ala Pro Ile Leu Asp Glu Ile Ala Asp
35 40 45

10 Glu Tyr Gln Gly Lys Leu Thr Val Ala Lys Leu Asn Ile Asp Gln Asn
50 55 60

15 Pro Gly Thr Ala Pro Lys Tyr Gly Ile Arg Gly Ile Pro Thr Leu Leu
65 70 75 80

20 Leu Phe Lys Asn Gly Glu Val Ala Ala Thr Lys Val Gly Ala Leu Ser
85 90 95

25 Lys Gly Gln Leu Lys Glu Phe Leu Asp Ala Asn Leu Ala Gly Gly Gly
100 105 110

30 Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
115 120 125

35 Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Met
130 135 140

40 Ser Asp Lys Ile Ile His Leu Thr Asp Asp Ser Phe Asp Thr Asp Val
145 150 155 160

45 Leu Lys Ala Asp Gly Ala Ile Leu Val Asp Phe Trp Ala Glu Trp Cys
165 170 175

50 Gly Pro Gly Cys Lys Met Ile Ala Pro Ile Leu Asp Glu Ile Ala Asp
180 185 190

55 Glu Tyr Gln Gly Lys Leu Thr Val Ala Lys Leu Asn Ile Asp Gln Asn
195 200 205

60 Pro Gly Thr Ala Pro Lys Tyr Gly Ile Arg Gly Ile Pro Thr Leu Leu
210 215 220

65 Leu Phe Lys Asn Gly Glu Val Ala Ala Thr Lys Val Gly Ala Leu Ser
225 230 235 240

70 Lys Gly Gln Leu Lys Glu Phe Leu Asp Ala Asn Leu Ala
245 250

ES 2 633 299 T3

< 210 > 498
 < 211 > 396
 < 212 > PRT
 5 < 213 > Artificial

< 220 >
 < 223 > Trímero de Escherichia coli thioredoxin variants
 10 < 400 > 498

Met Ser Asp Lys Ile Ile His Leu Thr Asp Asp Ser Phe Asp Thr Asp
 1 5 10 15

Val Leu Lys Ala Asp Gly Ala Ile Leu Val Asp Phe Trp Ala Glu Trp
 20 25 30

Cys Gly Pro Cys Lys Met Ile Ala Pro Ile Leu Asp Glu Ile Ala Asp
 35 40 45

Glu Tyr Gln Gly Lys Leu Thr Val Ala Lys Leu Asn Ile Asp Gln Asn
 50 55 60

Pro Gly Thr Ala Pro Lys Tyr Gly Ile Arg Gly Ile Pro Thr Leu Leu
 65 70 75 80

Leu Phe Lys Asn Gly Glu Val Ala Ala Thr Lys Val Gly Ala Leu Ser
 85 90 95

Lys Gly Gln Leu Lys Glu Phe Leu Asp Ala Asn Leu Ala Gly Gly Gly
 100 105 110

Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Met
 130 135 140

Ser Asp Lys Ile Ile His Leu Thr Asp Asp Ser Phe Asp Thr Asp Val
 145 150 155 160

Leu Lys Ala Asp Gly Ala Ile Leu Val Asp Phe Trp Ala Glu Trp Cys
 165 170 175

Gly Pro Gly Cys Lys Met Ile Ala Pro Ile Leu Asp Glu Ile Ala Asp
 180 185 190

ES 2 633 299 T3

5
 Glu Tyr Gln Gly Lys Leu Thr Val Ala Lys Leu Asn Ile Asp Gln Asn
 195 200 205

10
 Pro Gly Thr Ala Pro Lys Tyr Gly Ile Arg Gly Ile Pro Thr Leu Leu
 210 215 220

15
 Leu Phe Lys Asn Gly Glu Val Ala Ala Thr Lys Val Gly Ala Leu Ser
 225 230 235 240

20
 Lys Gly Gln Leu Lys Glu Phe Leu Asp Ala Asn Leu Ala Gly Gly Gly
 245 250 255

25
 Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly
 260 265 270

30
 Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Met
 275 280 285

35
 Ser Asp Lys Ile Ile His Leu Thr Asp Asp Ser Phe Asp Thr Asp Val
 290 295 300

40
 Leu Lys Ala Asp Gly Ala Ile Leu Val Asp Phe Trp Ala Glu Trp Cys
 305 310 315 320

45
 Leu Ser Cys Lys Met Ile Ala Pro Ile Leu Asp Glu Ile Ala Asp Glu
 325 330 335

50
 Tyr Gln Gly Lys Leu Thr Val Ala Lys Leu Asn Ile Asp Gln Asn Pro
 340 345 350

55
 Gly Thr Ala Pro Lys Tyr Gly Ile Arg Gly Ile Pro Thr Leu Leu Leu
 355 360 365

60
 Phe Lys Asn Gly Glu Val Ala Ala Thr Lys Val Gly Ala Leu Ser Lys
 370 375 380

65
 Gly Gln Leu Lys Glu Phe Leu Asp Ala Asn Leu Ala
 385 390 395

REIVINDICACIONES

- 1.- Un polipéptido inmunogénico, el cual comprende
- 5 a) un multímero (i) de un polipéptido L2, el cual comprende una secuencia de aminoácidos la cual se muestra en la SEQ ID NO: 1, ó una variante de ésta, ó (ii) de un fragmento o fragmentos del citado polipéptido L2 ó variantes de éste,
 en donde, la secuencia de aminoácidos de las citadas variantes, es por lo menos un 65 % idéntica, con respecto al
 citado polipéptido L2 ó fragmento del citado polipéptido L2, y
 10 en donde, los citados fragmentos, comprenden por lo menos 7 residuos consecutivos de aminoácidos del citado polipéptido L2;
 y
- 15 b) un polipéptido matriz,
 en donde, el citado polipéptido matriz, restringe la estructura de los citados polipéptidos L2 ó variantes de éstos, o de los citados fragmentos del citado polipéptido L2 ó variantes de éste, y
 en donde, el citado polipéptido matriz, se selecciona de entre el grupo consistente en polipéptidos de tiorredoxina y polipéptidos de tiorredoxina derivados de bacterias termófilas.
- 20 2.- El polipéptido inmunogénico de la reivindicación 1, en donde, el polipéptido matriz, es un polipéptido de tiorredoxina, seleccionado de entre el grupo consistente en
- 25 a) un polipéptido, el cual tiene la secuencia según se muestra en las SEQ ID No: 24, SEQ ID No: 25, SEQ ID No: 26, SEQ ID No: 27, ó SEQ ID No: 28, y
 b) un polipéptido variante, la cual tiene una secuencia por lo menos un 70 % idéntica con respecto a la secuencia la cual se muestra en las SEQ ID No: 24, SEQ ID No: 25, SEQ ID No: 26, SEQ ID No: 27, ó SEQ ID No: 28,
 en donde, el citado polipéptido, restringe la estructura del polipéptido L2 del HPV, ó el cual restringe la estructura de un fragmento del citado polipéptido L2 del HPV
- 30 3.- El polipéptido inmunogénico según la reivindicación 1 ó 2, en donde, el fragmento o variante del polipéptido L2 del HPV, se selecciona de entre el grupo consistente en las SEQ ID NO: 2 a 15, 20 a 22, y 31 a 479.
- 35 4.- El polipéptido inmunogénico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, el polipéptido L2 del HPV, se selecciona de entre el grupo consistente en las SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 31 y 32.
- 40 5.- El polipéptido inmunogénico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, el polipéptido L2 del HPV, tiene una secuencia según se muestra en SEQ ID NO: 2.
- 6.- El polipéptido inmunogénico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, el cual comprende un multímero de 2 a 15 fragmentos del citado polipéptido L2 ó variantes de éste.
- 45 7.- El polipéptido inmunogénico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, el polipéptido inmunogénico, tiene una secuencia según se muestra en la SEQ ID NO: 29 ó 30.
- 8.- Un polinucleótido que codifica al polipéptido inmunogénico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 50 9.- Una vacuna, la cual comprende el polipéptido inmunogénico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 10.- Uso del polipéptido inmunogénico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de una vacuna para la inmunización de un sujeto, contra la infección por HPV.
- 55 11.- Un procedimiento para la producción de un anticuerpo contra el polipéptido inmunogénico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, procedimiento éste el cual comprende las etapas de:
- a) proporcionar el citado polipéptido inmunogénico
- 60 b) inmunizar un huésped no humano, con el citado polipéptido inmunogénico, y
- c) recolectar el anticuerpo contra el citado polipéptido inmunogénico

12.- El procedimiento de la reivindicación 11, en donde, el anticuerpo, se trata de un anticuerpo contra los genotipos 52, 2, 27 y / u 11 del HPV.

13.- El procedimiento de la reivindicación 10 u 11, en donde, el anticuerpo, es policlonal o monoclonal.

5

14.- Un polipéptido inmunogénico, el cual comprende

a) un polipéptido matriz, y

10 b) un polipéptido L2, el cual comprende la secuencia de aminoácidos según se muestra en la SEQ ID NO: 1, ó un fragmento del citado polipéptido L2.

en donde, el citado polipéptido matriz, restringe la estructura del citado polipéptido L2 ó del citado fragmento del citado polipéptido L2,

15 en donde, el citado polipéptido matriz, es un polipéptido de tiorredoxina derivado de bacterias termófilas, y en donde, el citado fragmento, comprende por lo menos 7 residuos de aminoácidos del citado polipéptido L2.

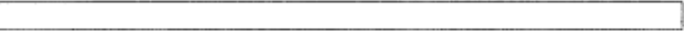






L2(x)	n
L2 (1-120) 	1, 2, 3
L2 (20-38) 	1, 3, 9, 15
L2 (28-42) 	1, 4, 8
L2 (56-75) 	1, 4
L2 (64-81) 	1, 4, 8
L2 (96-115) 	1, 4, 8
L2 (108-120) 	1, 4, 7, 9

Figura 1 A

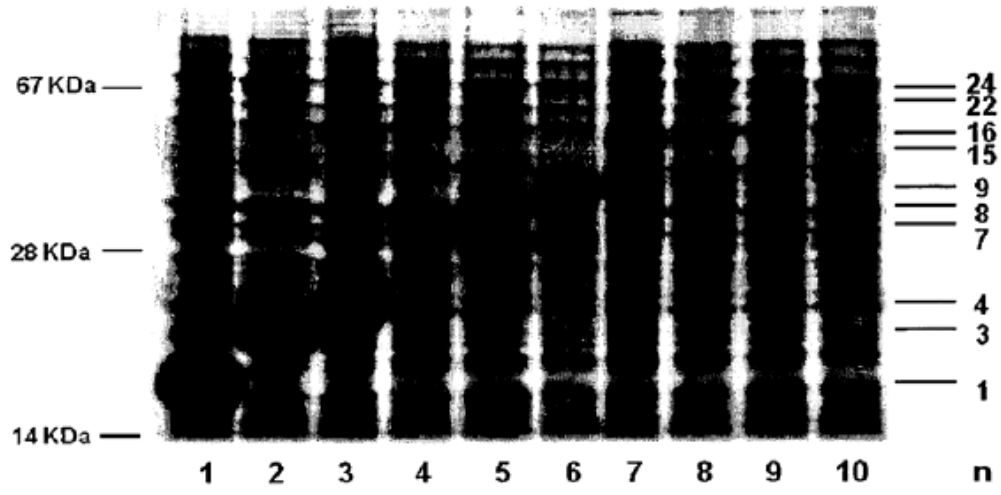


Figura 1 B

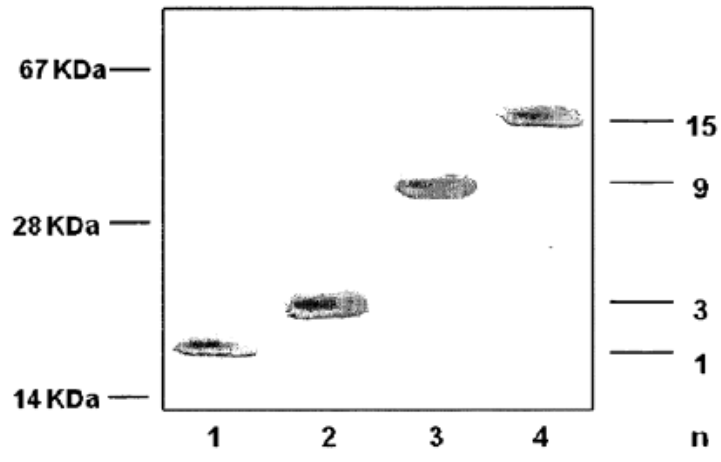


Figura 1 C

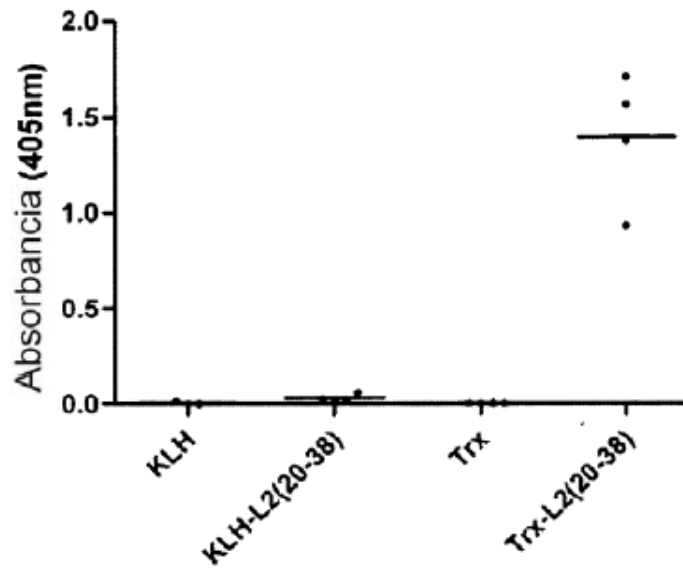


Figura 1 D

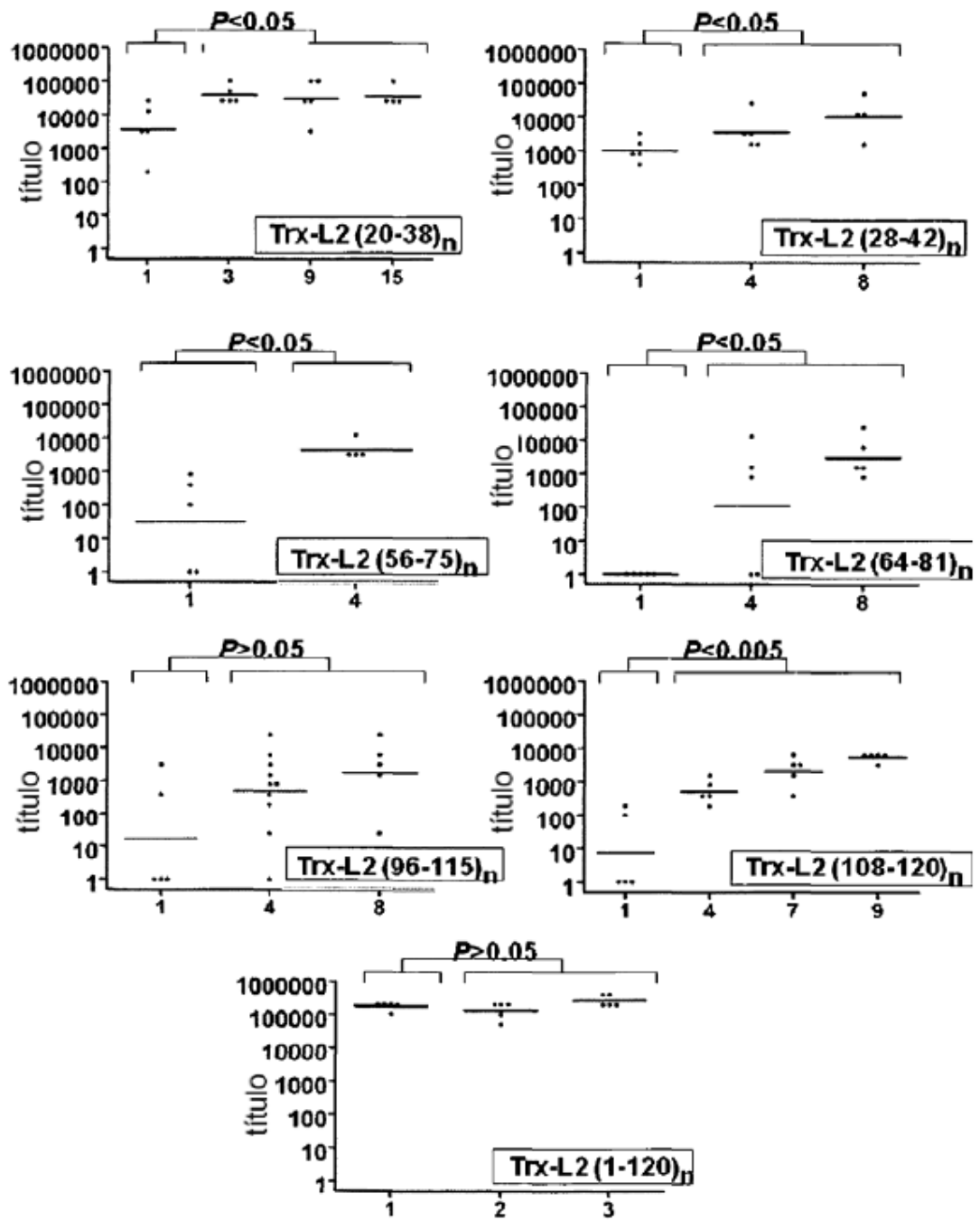


Figura 2

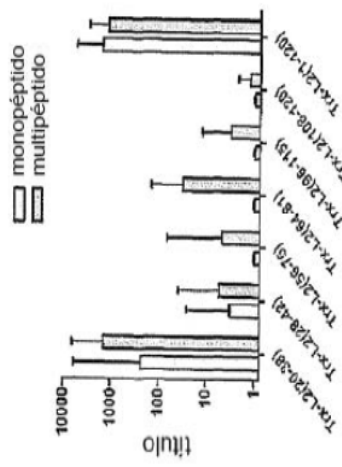


Figura 3

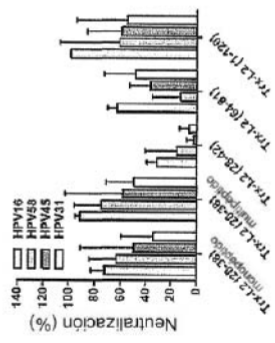


Figura 4

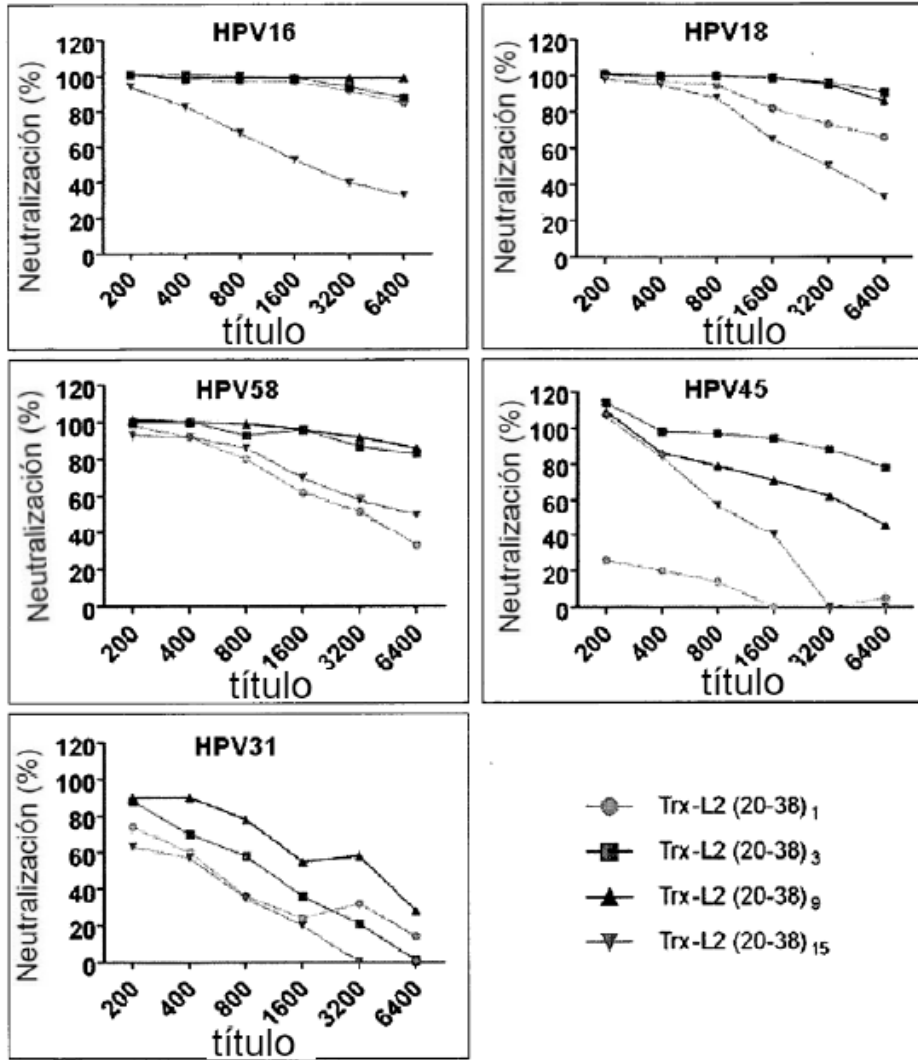


Figura 5

	20		38
HPV16	K	T	C
	Q	A	G
	T	C	P
	P	P	D
	I	I	P
	K	V	E
	G		
HPV18	.	.	.
	S	.	.
	.	.	.
	V	.	.
	.	.	.
HPV58	Q	.	.
	A	.	.
	S	.	.
	.	.	.
	V	.	.
	.	.	.
HPV45	R	.	.
	S	.	.
	.	.	.
	V	.	.
	.	.	.
	N	.	.
	.	.	.
HPV31	Q	.	.
	A	.	.
	.	.	.
	S	.	.
	.	.	.
	V	.	.
	.	.	.
	I	.	.
	.	.	.
	H	.	.

Figura 6

PSV	Enfermedad (contribución relativa)	mAbs neutralizantes					
		(20 – 38) # 4	(20 – 30)# 18	(20 – 30) #15	(28 – 42) # 8	(64 – 81) # 1	
HPV 16	Cáncer cervical (53)	3125	625	< 5	3125	78125	
HPV 58	Cáncer cervical (2,2)	625	3125	< 5	< 5	< 5	
HPV 31	Cáncer cervical (2,9)	< 5	50	< 5	< 5	< 5	
HPV 45	Cáncer cervical (6,7)	625	625	< 5	< 5	< 5	
HPV 18	Cáncer cervical (17,2)	625	3125	< 5	< 5	< 5	
HPV 57	Verrugas comunes	625	625	< 5	< 5	< 5	
HPV 27	Verrugas comunes	625	625	< 5	< 5	< 5	
BPV - 1	Fibropapiloma bovino	625	125	< 5	< 5	< 5	

Figura 7

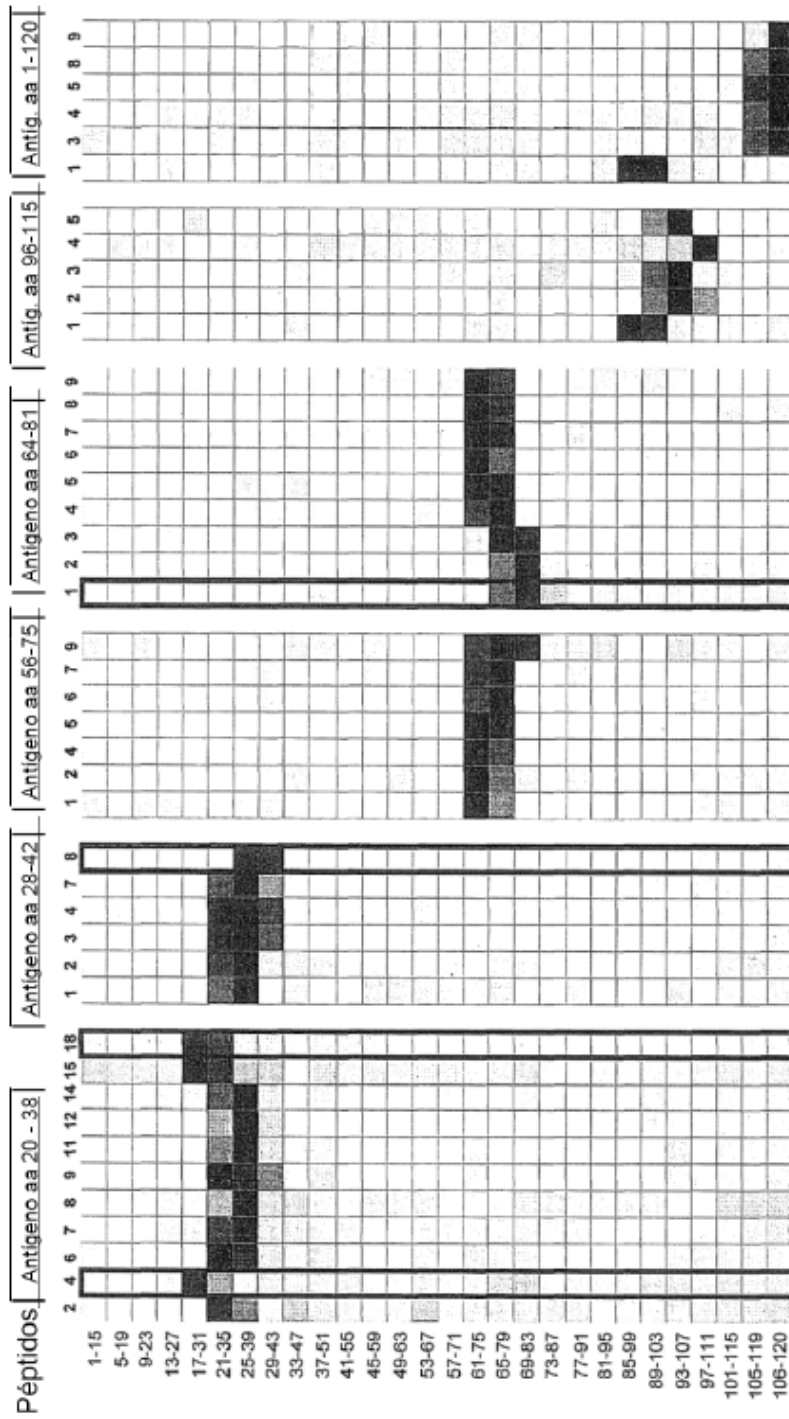


Figura 8

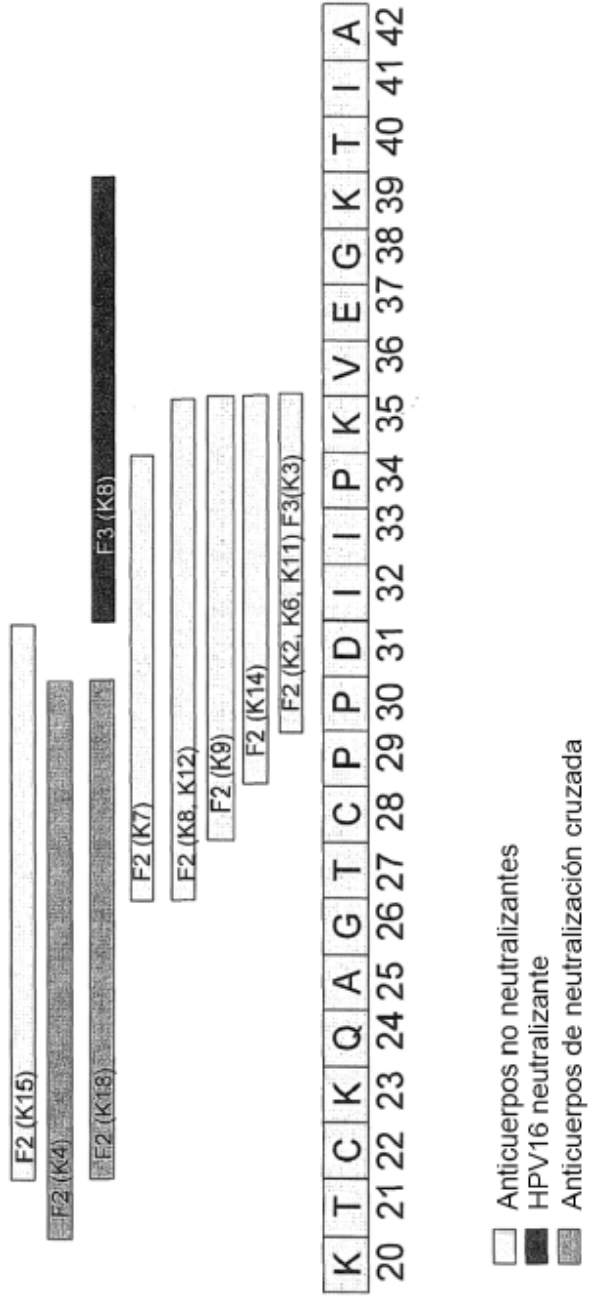
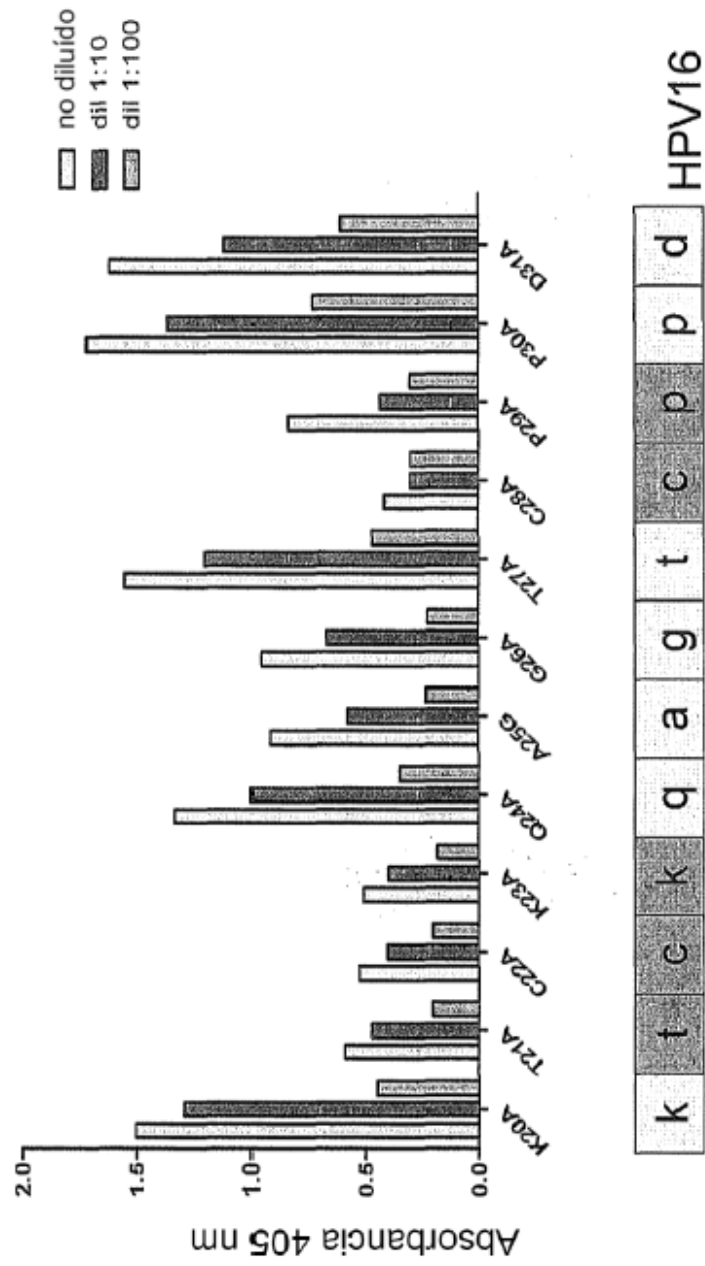


Figura 9

Alanina en el escaneo del mAb # 4



20

31

Figura 10 A

Alanina en el escaneo del mAb # 18

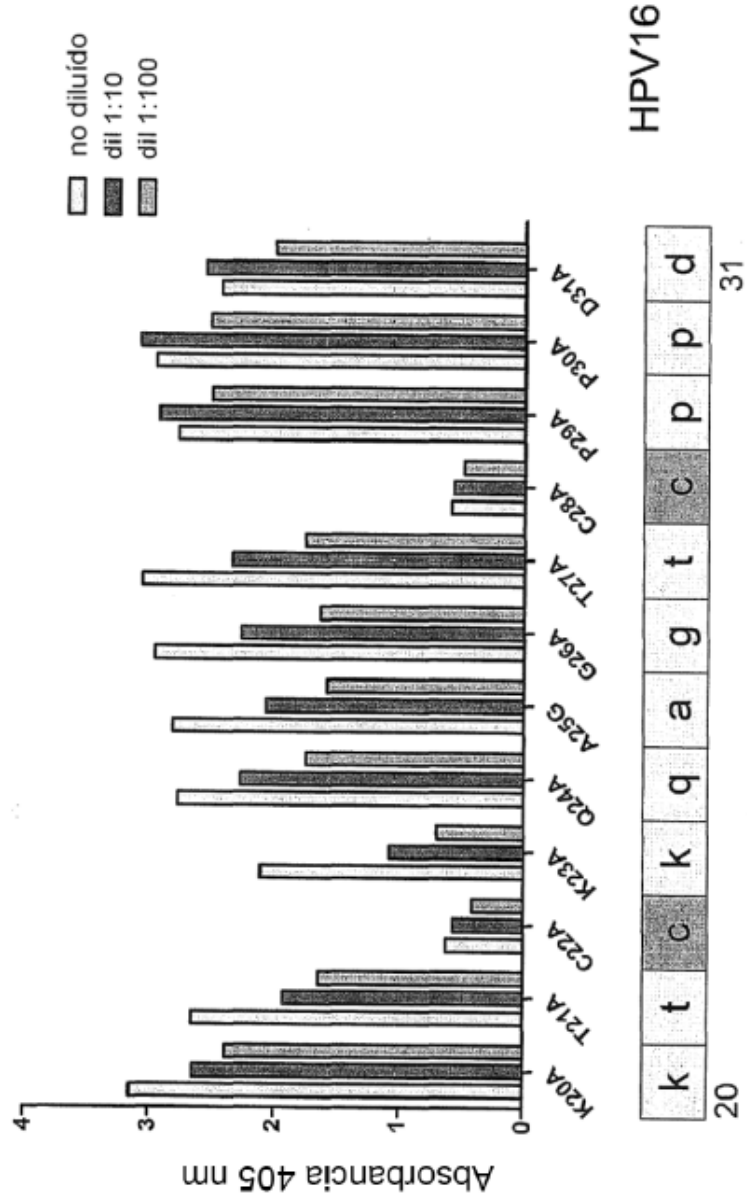


Figura 10 B

Efecto de los anticuerpos monoclonales en la infección por pseudoviriones

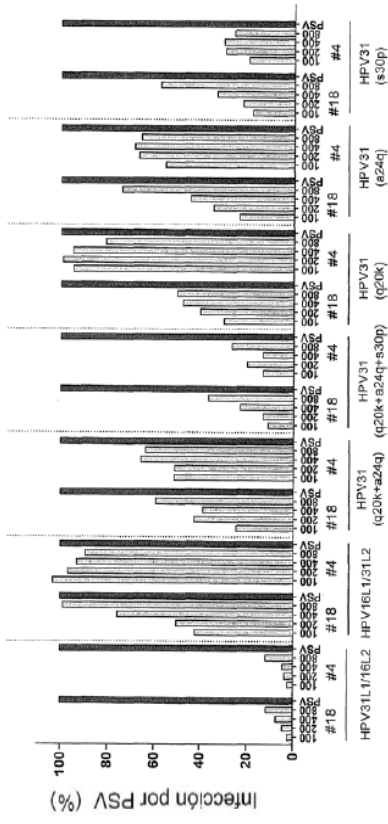


Figura 11